

DIURESIS AND DIURETICS

AN INTERNATIONAL SYMPOSIUM

HERRENCHOFMSEE JUNE 17th-20th, 1959
SPONSORED BY CIBA

CHAIRMAN
H SCHWIEGL
MUNICH

EDITED BY
E BUCHBORN K D BOCK
MUNICH BASLE

WITH 83 FIGURES



SPRINGER VERLAG
BERLIN GÖTTINGEN HEIDELBERG
1959

DIURESE UND DIURETICA

EIN INTERNATIONALES SYMPOSION

HERRENCHIEMSEE 17 20 JUNI 1959
VERANSTALTET MIT UNTERSTÜTZUNG DER CIBA

LEITUNG
H SCHWIEGK
MÜNCHEN

HERAUSGEGEBEN VON

E BUCHBORN	K D BOCK
MÜNCHEN	BASEL

MIT III ABBILDUNGEN



SPRINGER VERLAG
BERLIN GÖTTINGEN HEIDELBERG
1959

Alle Rechte
insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen
vorbehalten

Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht
gestattet, dieses Buch oder Teile daraus auf photomechanischem
Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen

© by Springer Verlag OHG
Berlin Göttingen Heidelberg 1959
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw.
in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der
Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-
Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt
werden dürfen.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung (H. SCHWISOX)	VI
Verendurchblutung und Diurese (B. OCHWADT)	1
Diskussion Frey Ch. K. Friedberg Gross Heidenreich Hungerland Kleinschmidt Kuschinsky Ochwald Pitts Reubi Richter Schwiegk Ullrich	
Physiologie der Harnkonzentrierung und Verdünnung (A. J. ULLRICH)	21
Diskussion Ch. K. Friedberg Herken Hess Pitts Reubi Richter Schwiegk Ullrich Witz	
Klinik der Harnkonzentrierung und Verdünnung (F. BECHTOLD)	30
Diskussion Buchhorn Frey Heintz Hollander Hungerland Klein- schmidt Ochwald Reubi Schwiegk Ullrich Witz	
Io	61
D	
Segenthaler Ullrich	
Enzymatische Vorgänge bei der Harnbereitung Biochemie (R. FICHTENBERG)	91
Die Autochemische Analyse enzymatischer Vorgänge im Nierentubulus (P. HESS)	121
Diskussion Frey Ch. K. Friedberg Gross Heidenreich Heintz Herken Hess Hoffmeister Hollander Hungerland Kleinschmidt Kruck Kuschinsky Reubi Richter Schwiegk Ullrich	
Physiologie und Pharmakologie des Ionen austausches in der Niere (R. E. PITTS)	143
Diskussion Buchhorn Frey Gaunt Gross Heintz Hollander Kruck Müller Pitts Reubi Richter Schwiegk Ullrich	
Comparative studies on the pharmacological effects of new diuretics (R. GALT)	170
Diskussion Buchhorn Ch. K. Friedberg Gaunt Gessler Gross Heintz Herken Hollander Müller Pitts Richter Schwiegk Witz	
Allgemeine Nebenwirkungen der diuretischen Therapie (H. JARA LARKER)	191
Diskussion Ch. K. Friedberg Heintz Hoffmeister Hoffmeister Hunger- land Jarmärker Lasse Martini Nieß Reubi Richter Schwiegk	
The use of diuretics in heart disease (Ch. K. FRIEDBERG)	221
Diskussion Buchhorn Ch. K. Friedberg Herken Hollander Hoffmeister Hungerland Kleinschmidt Koczorek Kruck Kubna Martini Müller Reubi Richter Richter Sarre Schwiegk Segenthaler Wewalka	

<i>Diuretics in liver disease</i> (S SHERLOCK)	258
Diskussion Berning Ch K Friedberg Gaunt Gross Hollander Kuhns Kuschinsky Martin Müller Reubi Richterich Sarre Schwiegk Sherlock Wewalka	
<i>Die Anwendung von Diuretika bei Nierenkranken</i> (F REUBI)	276
Diskussion Ch K Friedberg Gross Heintz Kleinschmidt Kuschinsky Losse Reubi Sarre Schwiegk	
<i>The antihypertensive actions of mercurial thiazide and spiro-lactone diuretics</i> (W HOLLANDER A V CHOBANIAN and R W WILKINS)	297
<i>Antihypertensive Wirkung der Diuretika</i> (H LOSSE und H WEINMEYER)	313
Diskussion Hollander Losse Reubi Sarre Sherlock	
<i>Diuretika in der Geburtshilfe</i> (V FRIEDBERG)	327
Diskussion Buchborn Ch K Friedberg V Friedberg Gross Heintz Hungerland Koczorek Müller Sarre Schwiegk	
<i>Kochsalzentzug bei Ödemkrankheiten</i> (H J HOLTMEIER)	347
Diskussion Ch K Friedberg Heintz Holtmeier Hungerland Kuschin- sky Neeth Richterich Riecker Schwiegk Wirtz	
	366
Schlußwort (H SCHWIEGK)	372
Autorenverzeichnis	373
Sachverzeichnis	374

Teilnehmer des Symposiums „DIURFSE und DIURETICA“

Herrenchiemsee 17 — 20 Juni 1959

- Berning H. Allgemeines Krankenhaus Hamburg-Barmbeck
Buchborn E. I. Medizinische Universitäts-Klinik München
Frey J. Medizinische Universitäts-Klinik Freiburg i. Br.
Friedberg Ch. H. The Mount Sinai Hospital New York N. Y.
Friedberg V. Universitäts-Frauenklinik Mainz
Caunt E. CIBA Pharmaceutical Products Inc. Summit N. J.
Cessler U. Medizinische Universitäts-Poliklinik Freiburg i. Br.
Gross F. CIBA A. G. Basel
Heidenreich O. Pharmakologisches Institut der Universität Freiburg i. Br.
Heintz R. I. Medizinische Universitäts-Klinik Frankfurt/Main
Herken H. Pharmakologisches Institut der Freien Universität Berlin
Dahlem
Hess P. Pathologisch-Anatomische Anstalt der Universität Basel
Hoffmeister W. Städtisches Krankenhaus Mannheim
Hollander W. Massachusetts Memorial Hospital Boston Mass.
Holtmeier H. J. Medizinische Universitäts-Klinik Bonn/Rhein
Hungerland H. Universitäts-Kinderklinik Bonn/Rhein
Jahrmarker H. I. Medizinische Universitäts-Klinik München
Klemeschmidt A. Medizinische Universitäts-Poliklinik Mainz
Koczorek Kh. R. I. Medizinische Universitäts-Klinik München
Kreoke H. J. Medizinische Universitäts-Klinik Heidelberg
Kruck I. Medizinische Universitäts-Poliklinik Heidelberg
Kuhns K. Albert-Schweitzer-Krankenhaus Northeim/Hann.
Kuschinsky G. Pharmakologisches Institut der Universität Mainz
Losse H. Medizinische Universitäts-Klinik Münster/Westf.
Martini G. A. I. Medizinische Universitäts-Klinik Hamburg
Müller A. F. Hôpital Cantonal Clinique Universitaire de Thérapeutique
Genève
Neth H. Medizinische Universitäts-Klinik Marburg/Lahn
Ochwadt B. Medizinische Forschungsanstalt der Max-Planck-Gesellschaft
Göttingen
Pitts R. F. Cornell University Medical College New York N. Y.
Reubi F. Medizinische Universitäts-Poliklinik Bern
Richterich R. Medizinisch-Chemisches Institut der Universität Bern
Riecker G. I. Medizinische Universitäts-Klinik München
Sarre H. Medizinische Universitäts-Poliklinik Freiburg i. Br.

VIII Teilnehmer des Symposiums , DIURESE und DIURETICA

Schwiegk H I Medizinische Universitäts Klinik München

Sherlock S Postgraduate Medical School London

Siegenthaler W Medizinische Universitäts Poliklinik Zürich

Ullrich K J Physiologisches Institut der Universität Göttingen

Wewalka F G I Medizinische Universitäts Klinik Wien

Wirz H J R Geigy A G Basel

DIURESE UND DIURETICA
DIURESIS AND DIURETICS

VIII Teilnehmer des Symposiums DIURESE und DIURETICA

Schwiegl H I Medizinische Universitäts Klinik München

Sherlock S Postgraduate Medical School London

Siegenthaler W Medizinische Universitäts Poliklinik Zürich

Ullrich K J Physiologisches Institut der Universität Göttingen

Wewalka F G I Medizinische Universitäts Klinik Wien

Wurz H J R Geigy A G Basel

DIURESE UND DIURETICA
DIURESIS AND DIURETICS

Deshalb ist unser erstes Thema diesen Fragen in Zusammenhang mit der Nierendurchblutung in Physiologie und Klinik gewidmet. Das zweite Thema betrifft die Fermentprozesse, die für die Resorptionsprozesse im Tubulussystem eine so entscheidende Rolle spielen. Weiterhin erschien es mir wichtig, Untersuchungen über Vorgänge im Wasser- und Mineralstoffwechsel zu diskutieren, die sich in den Zellen selbst abspielen. Während sich die bisherigen Untersuchungen vornehmlich auf die Vorgänge im extracellulären Raum erstreckten, sind derartige Untersuchungen noch in den ersten Anfängen. Aber ich bin überzeugt, daß es für die Entwicklung der modernen Medizin sehr wichtig ist, daß wir die Vorgänge in den Zellen, also in der lebenden Substanz selbst, in stärkerem

beeinflussen können. Die vergleichende Pharmakologie der zahlreichen neuen Diuretica und die sorgfältige Beachtung ihrer Nebenwirkungen bietet dann die Grundlage für die Erfahrungsberichte über ihre klinische Anwendung bei Herzkrankheiten, Nierenkrankheiten, Leberkrankheiten in der Schwangerschaft und in der Kinderheilkunde. Da einige moderne Diuretica auch zu einer Blutdrucksenkung führen, wurde auch die Behandlung der arteriellen Hypertonie durch Diuretica in unser Programm eingeschlossen.

Für die Referate haben sich einige der besten Kenner dieses Gebietes zur Verfügung gestellt. Der Schwerpunkt unserer Verhandlungen soll aber in der Diskussion liegen, damit wir erkennen, wieweit die vorgetragenen Experimente und Auffassungen allgemeine Anerkennung finden können und wo die Ansatzpunkte für neue theoretische und klinische Untersuchungen liegen.

Ich darf der CIBA in Ihrer aller Namen dafür danken, daß Sie dieses Symposium in ihr wissenschaftliches Förderungsprogramm aufgenommen hat und Herrn Dr. Gross, Basel, von dem die Anregung ausgegangen ist. Damit treten wir in unsere wissenschaftlichen Verhandlungen ein.

Nierendurchblutung und Diurese

V

BRENO O. HWABT

Wenn man als Physiologe aufgefordert wird über Nierendurchblutung und Diurese zu sprechen, befindet man sich in einer etwas unglücklichen Situation. Unter physiologischen Bedingungen besteht ja wie wir alle wissen kein direkter Zusammenhang zwischen Diurese und Durchblutung der Niere, und für Zustände wie man sie in der Klinik trifft oder bei pharmakologischen Untersuchungen fühle ich mich nicht kompetent. Es bleibt mir also gar nichts anderes übrig als zunächst auf einige wohl bekannte Befunde hinzuweisen und dann etwas über den grundsätzlichen Zusammenhang zwischen Hämodynamik und Harnbereitung zu sagen. Das mag uns als Grundlage für eine weitere Diskussion von Nutzen sein. Schließlich will ich auf einige neuere Befunde eingehen die zum erstenmal einen direkten Zusammenhang zwischen Durchblutung und Diurese aufgezeigt haben. Dabei handelt es sich nicht um die Gesamtdurchblutung der Niere sondern um die der Nierenmarks.

Zunächst einige methodische Vorbemerkungen. Für Messungen unter einigermaßen physiologischen Bedingungen stehen uns bis jetzt nur die Clearancemethoden zur Verfügung. Wir nehmen die Inulin-clearance als Maß für das Glomerulumfiltrat und die von

nicht erfassen. Auch unter den günstigsten Umständen haben die Clearancemethoden einen mittleren Fehler von etwa 10% des Mittelwertes (3). Bei Oligurie wie wir sie gerade unter pathologischen Umständen antreffen wird dieser Fehler aus rein methodischen Gründen noch erheblich größer.

Man hat nun mit diesen Methoden die Nierendurchblutung bei den verschiedensten Diuresen untersucht. Die einzige physiologische Diurese ist die Wasserdiurese. Sie wird ausgelöst durch eine Hemmung der Ausschüttung von antidiuretischem Hormon

Nierendurchblutung und Glomerulumfiltrat bleiben dabei unverändert. Offenbar hat das antidiuretische Hormon — zumindest in physiologischer Konzentration — keinen Einfluß auf die Nierendurchblutung und wirkt lediglich auf die Wasserrückresorption im Tubulusapparat (15). Auch bei den pharmakologisch ausgelosten Diuresen ist die Veränderung der tubularen Wasserrückresorption das Entscheidende. Am normalen Menschen können sie ohne Änderung von PAH und Inulin-clearance ablaufen

oder im schweren Wassermangel die Nierendurchblutung vorher eingeschränkt war. Nur in diesen Fällen nehmen die meisten Untersucher an, daß zwischen der Steigerung der Nierendurchblutung und der Diurese ein ursächlicher Zusammenhang besteht. Auf Einzelheiten kann ich hier nicht eingehen. Man kann aber sagen, daß auch unter den Bedingungen der pharmakologisch ausgelosten Diuresen ein fester Zusammenhang zwischen Diurese und Nierendurchblutung nicht besteht (11).

Im folgenden möchte ich nun einige Einzelheiten der Zusammenhänge zwischen Durchblutung, Glomerulumfiltrat, tubularer Rückresorption und Diurese besprechen. Bevor ich auf die eigentliche Hamodynamik eingehe, ein kurzes Wort über den Zusammenhang zwischen Glomerulumfiltrat und tubularer Rückresorption. Es ist ja nicht so, daß diese beiden Größen unabhängig voneinander sind. Es besteht offenbar eine glomerulo-tubuläre Balance, so daß es bei Änderungen des Glomerulumfiltrats nicht zwangsläufig zu einer Änderung der Harnwege kommen muß. Das wird besonders deutlich bei langsam ablaufenden Veränderungen des Glomerulumfiltrats. Zum Beispiel kann man durch erweiternde Diät und durch Hormongaben das Glomerulumfiltrat ganz besonders deutlich am Hund erheblich erhöhen (3, 15), ohne daß es dabei zu einer entsprechenden Erhöhung der Diurese kommt. Hierbei hat sich also auch die tubuläre Rückresorption erhöht.

Es ist also unter normalen Umständen keine große Bedeutung, sich das sicher, wenn wie

z. B. im schweren Wassermangel der Harn maximal konzentriert ist und das Glomerulumfiltrat nun absinkt. Es wird angenommen, daß die Tubuluszellen nur einen bestimmten maximalen osmotischen Gradienten herstellen können und deshalb wird unter diesen Bedingungen der maximalen Harnkonzentration die Harnmenge mit der Größe des Glomerulumfiltrats oder mit anderen

Werten mit der Menge der im Filtrat angebotenen Substanzen variieren. Unter diesen Bedingungen also einer konzentrierenden oligurischen Niere (mit einem Harnfluß von 0.1—0.3 ml/min) wird die Harnmenge demnach durch Änderungen des Glomerulumfiltrats entscheidend beeinflusst (11).

Auch an der nicht maximal konzentrierenden Niere kann die Höhe des Glomerulumfiltrats für die ausgeschiedene Harnmenge entscheidend sein nämlich dann wenn die glomerulo tubulare Balance gestört ist. Erniedrigt man im akuten Experiment die Nierendurchblutung und damit das Glomerulumfiltrat um sagen wir 25%, so nimmt die Ausscheidung von Wasser und Salzen um 90% ab. Es hat den Anschein als ob unter diesen Umständen die Rückresorption von Salzen und damit auch die von Wasser vollständiger wird weil der π zellen vorbeifließt (13, 16).

Mechanismus eine Rolle insuffizienz spielt. Von mehr theoretischem Interesse ist der Befund daß der Harn unter solchen Umständen sogar hypertonisch werden kann ohne daß antidiuretisches Hormon vorhanden ist (1, 6). Hierbei spielt wie ich später ausführen werde vielleicht auch eine

blutung unter besonderen Bedingungen ändert und das tritt soviel wir wissen nur infolge extrarenaler Einflüsse auf. Dann ändert sich im allgemeinen das Glomerulumfiltrat gleichsinnig. Doch kann man häufig beobachten daß das Ausmaß dieser Änderung kleiner ist. Es ändert sich die Filtrationsfraktion. Bis zu einem gewissen Grade ist das Glomerulumfiltrat also unabhängig von der Durchführung.

Die Menge des Glomerulumfiltrats hängt einerseits von der Größe und der Permeabilität der filtrierenden Oberfläche an, andererseits vom effektiven Filtrationsdruck ab. Wir kennen keinen physiologischen Mechanismus der die Permeabilität der Glomerulumcapillaren beeinflusst und wir haben Grund zu der Annahme daß am Menschen alle Glomerula tätig sind so daß also auch die filtrierende Oberfläche eine konstante ist. Da normalerweise Änderungen des kolloid osmotischen Druckes und des Druckes in der Bowmanschen Kapsel eine untergeordnete Rolle spielen ist für den effektiven Filtrationsdruck und damit für die Höhe des Glomerulumfiltrats der Blutdruck in den Glomerulumcapillaren entscheidend [nach den indirekten Untersuchungen von

von Vas afferens und efferens reguliert wird

Wichtige Hinweise über die Bedeutung dieses Arteriolen-tonus haben uns Versuchs-
laufs geliefert
kreislaufs, bei
mungswiderstand so einzuregulieren, daß die Durchblutung fast
konstant bleibt

Abb 1 ist das bekannte Bild von SHIPLEY und STUDY (14)
Es zeigt, daß nicht nur die Durchblutung im Bereich von 80 bis
etwa 180 mm Hg unabhängig vom arteriellen Druck ist, sondern
daß das gleiche auch für das Glomerulumfiltrat gilt. Man hat

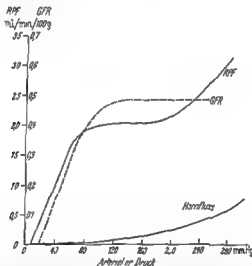


Abb 1 Renale Plasmadurchströmung (RPF) Glomerulumfiltrat (GFR) und Harnfluß in Abhängigkeit vom arteriellen Druck. Die mit GFR bezeichnete Ordinate gilt auch für die Harnmenge. Nach SHIPLEY und STUDY (14)

daraus geschlossen, daß die Veränderungen des Strömungswiderstandes, die für die Konstanthaltung der Durchblutung verant-

... ..
= weitere inter-
druck der Harn

fluß zunimmt obwohl keine Zunahme des Glomerulumfiltrats zu messen ist. Wir nennen dieses Phänomen eine Druckdiurese, und

ich erwähne es hier weil ich später noch einmal darauf zurück kommen will

Abb 2 zeigt Ihnen, daß auch an der isolierten Niere die Autoregulation vorhanden ist, daß es sich also um einen Mechanismus handelt, der intrarenal liegt und daß man diesen Mechanismus durch Novocain reversibel und durch Cyanid irreversibel ausschalten kann (8). Dann nämlich besteht ein linearer Zusammenhang zwischen arteriellem Druck und Nierendurchblutung. Diese

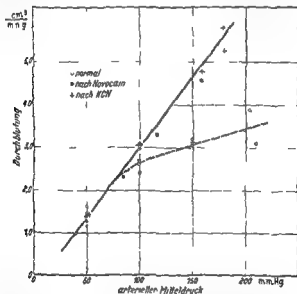


Abb 2 Versuch vom 16 III 1951. Beziehung zwischen Druck und Durchblutung an der isolierten Niere. ○ Normalwerte, ● 1 Weile nach intraarterieller Novocain-Infusion (10^{-2} g cm^{-2}), + nach KCN.

Befunde sind von anderen Autoren insbesondere von THURAU und KRAVER bestätigt und erweitert worden. Sie zeigten, daß man auch mit Papaverin die Autoregulation ausschalten kann und daß dann nicht nur die Durchblutung, sondern, wie Abb 3 (unterer Teil) zeigt, auch das Glomerulumsfiltrat linear mit dem arteriellen Druck ansteigt.

weist ebenfalls darauf hin, daß es sich tatsächlich um Reaktionen der Gefäßmuskulatur handelt und nicht um einen rein physikalischen Vorgang wie die Zellseparationstheorie von PAPPENHEIMER (10) annimmt

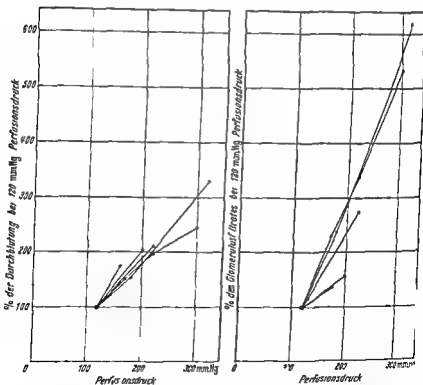
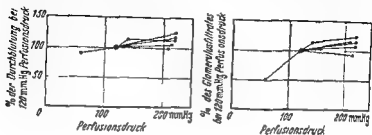


Abb 3 Verhalten der Nierendurchblutung und des Glomerulärfiltrates bei Änderungen des Perfusionsdruckes oben an autoregulierenden Nieren unten an Nieren deren Autoregulation durch muscilotrope Substanzen aufgehoben wurde. Die Werte sind in Prozenten des Wertes bei 120 mm Hg Perfusionsdruck (=100%) angegeben

Unterhalb des Regulationsbereiches also unterhalb von 80 mm Hg ist der Stromungswiderstand der Niere minimal. In diesem Bereich kann er auch durch Gifte oder Muskelrelaxantien nicht vermindert werden. es besteht in diesem Druckbereich also anscheinend kein aktiver Tonus der Gefäßmuskulatur. Über 80 bis zu 180 mm Hg nimmt der Tonus zu anscheinend als Folge des gesteigerten Innendruckes. In diesem Bereich kann durch Muskelrelaxantien der Stromungswiderstand gesenkt werden und zwar bis auf den eben erwähnten minimalen Wert.

Wir nehmen an daß am ruhenden gesunden Menschen die Nierendurchblutung hauptsächlich durch diesen Gefäßtonus der Autoregulation eingestellt wird. Ausschaltung der Nierenerven führt unter diesen Bedingungen nicht zu einer Durchblutungssteigerung. Es sind jedoch zahlreiche Umstände bekannt bei denen die Nierendurchblutung durch extrarenale Einflüsse vor allem nervöser Natur eingeschränkt wird. Als Beispiel nenne ich die Minderdurchblutung der Niere bei schwerer Hypoxie und bei schwerer körperlicher Arbeit (2). Sie ist von einer Senkung des Glomerulumfiltrats und einer Oligurie begleitet. Wie weit die Minderdurchblutung der Niere bei anderen pathologischen Umständen wie im Schock, Kollaps und bei der Herzinsuffizienz wirklich durch vasomotorische Einflüsse bedingt ist ist nicht in jedem Fall geklärt (12). Manchmal handelt es sich einfach um eine Folge der Blutdrucksenkung und die Nierendurchblutung sinkt etwa proportional der Verminderung des Herzminutenvolumens. Es gibt allerdings Untersuchungen die von einer bevorzugten Einschränkung des Nierenkreislaufs unter diesen Umständen berichten.

Durchblutung. Auch dieser Befund spricht dafür daß durch das Zusammenspiel des Tonus von Vas afferens und efferens der effektive Filtrationsdruck bis zu einem gewissen Grade unabhängig von der Gesamtdurchblutung der Niere gehalten werden kann.

Ich komme nun zum Zusammenhang zwischen Durchblutung und tubulärer Rückresorption. Es wird bisher meistens angenommen daß die Durchblutung der Tubuluscapillaren rein postglomerular sei. Da nun die meisten Diuresen ohne meßbare Änderung der Glomerulardurchblutung ablaufen so mußte man annehmen daß auch die Durchblutung des Tubulusapparates

dabei konstant bleibt. An dieser Vorstellung sind immer wieder Zweifel laut geworden. Ich erinnere hier nur an die Untersuchungen von J. FREY (5). Diese Untersuchungen konnten in ihrer Bedeutung nicht richtig abgeschätzt werden, da es sich dabei um Studien der Blutfüllung, nicht aber der Durchblutung einzelner Abschnitte

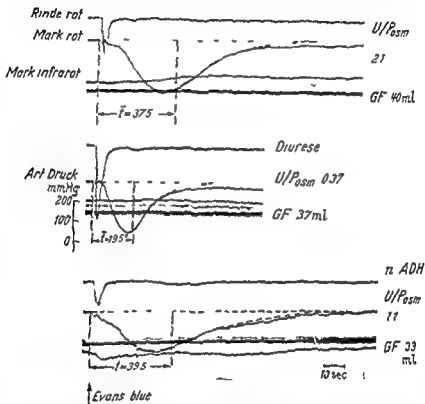


Abb. 4. Messungen der mittleren Kreislaufzeit von Evans blue in Rinde und Mark einer Hundenniere. Oberer Teil bei konzentrierender Niere, mittlerer Teil bei Wasserdiurese, unterer Teil bei konzentrierender Niere nach Applikation des Hormons nach THURAU, DERJAK und KRAUER (19).

handelte. Doch haben sie Hinweise dafür geliefert, daß zwischen der Durchblutungsregulation der Rinde und des Markes Unterschiede bestehen konnten. Seitdem nun auf Grund der Arbeiten von WIRZ (21, 22) und ULLRICH (20) die Bedeutung der Henleschen Schleife und der Sammelrohre für den Mechanismus der Harnkonzentrierung klarer geworden ist, mußte sich das Interesse der

Kreislaufforscher ganz besonders auf die Durchblutung des Markes richten. Solche Untersuchungen sind in jüngerer Zeit von THURAU und Mitarb. (19) unternommen worden und ich bin diesen Autoren zu Dank verpflichtet, daß ich über diese noch nicht publizierten Versuche hier berichten darf. Sie haben mit einer raffinierten photometrischen Methode die mittleren Kreislaufzeiten von Evans blue einerseits durch die Rinde andererseits durch das innere Mark der Hundeniere untersucht.

Als Beispiel diene Abb. 4. Beim Signal wird Evans blue in die Arterie injiziert. Die oberste Linie gibt den Konzentrationsverlauf

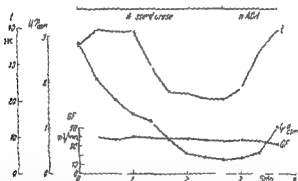


Abb. 5 Verhalten von Glomerulumsfiltrat, Harnkonzentration und mittleren Kreislaufzeiten im Nierenmark bei Wasserdiurese. Nach THURAU, DEBETZ und KRAHMER (10).

von Evans blue in der Nierenrinde an. Die zweite Linie von oben ist die Zeitkonzentrationskurve im Nierenmark. Die mittlere

Kreislaufzeit im Mark 38 sec. nach Einsetzen der Wasserdiurese 20 sec. An den Durchflußzeiten in der Rinde ändert sich nichts. Wird schließlich antidiuretisches Hormon injiziert (unterer Teil der Abbildung), so wird der Harn konzentriert und die Kreislaufzeit durch das Mark wieder länger.

Abb. 5 ist eine Zusammenfassung eines solchen Versuches. Mit Absinken der Osmolarität des Harnes ist ein kontinuierliches

Absinken der Kreislaufzeit im Mark zu beobachten. Die kürzesten Kreislaufzeiten fallen mit der stärksten Verdünnung des Harns und der größten Harnmenge zusammen. Nach $2\frac{1}{2}$ Std. wird antidiuretisches Hormon injiziert. Daraufhin wird der Harn wieder konzentriert und die Kreislaufzeiten im Mark gehen auf den alten Wert zurück. Das Glomerulumfiltrat (gemessen als Kreatinin Clearance) bleibt während der ganzen Zeit konstant.

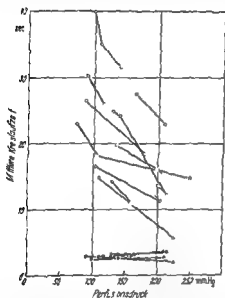


Abb. 6 Abhängigkeit der mittleren Kreislaufzeiten in Rinde (●—●) und Mark (○—○) vom arteriellen Perfusionsdruck. Nach THURAU, DEETJEN und KRAUSE (19).

Ich kann hinzufügen, daß auch bei der osmotischen Diurese die Kreislaufzeiten im Mark kleiner werden.

Das unterschiedliche Verhalten von Rinde und Markdurchblutung kann noch auf eine andere Weise demonstriert werden. In Abb. 11 sind Kreislaufzeiten in Abhängigkeit vom arteriellen Druck aufgetragen. In der Rinde sind die Kreislaufzeiten unabhängig vom arteriellen Druck, wie das beim Bestehen der Autoregulation zu erwarten ist. Im Mark hingegen werden mit steigen dem Druck die Kreislaufzeiten wesentlich kürzer, und zwar, ich möchte das betonen, auch beim Be-

stehen einer Autoregulation. Man kann mit einer gewissen Vorsicht

arteriellen Drucksteigerung stärker durchblutet, so daß eine verstärkte Durchblutung auch auf den Konzentrationsprozeß im Gegenstromprinzip der Henleschen Schleifen und der Sammelrohre Einfluß nehmen.

Wie schon gesagt, darf aus diesen Veränderungen der Kreislaufzeiten wohl auf Veränderungen der Markdurchblutung geschlossen

werden. Man mußte sonst unwahrscheinlich große Änderungen

1 min die
3 dann in
hblutung
mit den

üblichen Clearancemethoden nicht erfassen können

Zum Schluß möchte ich einige mehr spekulative Betrachtungen anstellen. Wie Dr. ULLRICH näher ausführen wird, besteht bei einer konzentrierenden Niere nicht nur in den Henleschen Schleifen und im Sammelrohr ein Konzentrationsanstieg zur Papille hin, sondern auch im Interstitium in den Zellen und in den Capillaren. Das wäre kaum möglich, wenn die Durchstromung der Capillaren wesentlich höher wäre als die der Henleschen Schleifen. Wenn der Gegenstrommechanismus in der Nierenmark funktionieren soll, so muß zwischen den beiden Größen eine Beziehung bestehen.

Wir nehmen an, daß etwa 80% des Glomerulumsfiltrats im proximalen Tubulus rückresorbiert werden. Die übrigbleibenden 20% treten dann in den absteigenden Schenkel der Henleschen Schleife also in die Nierenmark ein. Bei einer 100 g schweren Niere mit einem Glomerulumsfiltrat von 40 ml/min waren das 8 ml/min. Wurden nun auch 8 ml Blut/min in die Capillaren des Nierenmarkes eintreten, so wurde das bei dieser Niere (mit einer Gesamtdurchblutung von 400 ml/min) 2% der Gesamtdurchblutung ausmachen. Das stimmt ganz gut mit den oben erwähnten Schätzungen überein.

Wenn nun wie angedeutet die Markdurchblutung sich bis zu einem gewissen Grade unabhängig von der Rinden- oder

suchungen dieser Beziehungen dürfen wir zweifellos eine wesentliche Bereicherung unserer Kenntnisse der Nierenfunktion erwarten

Zusammenfassung

Am Menschen ist unter normalen Umständen die Nierendurchblutung recht konstant. Eine Beziehung zur Diurese besteht nicht. Auch pharmakologisch ausgeloste Diuresen können ohne meßbare Änderung der Nierendurchblutung ablaufen. Nur wenn die Nierendurchblutung vorher eingeschränkt ist, mag ihre Steigerung nach Vanthundersvalen zur Entstehung der Diurese beitragen.

Zusammenhang zwischen Durchblutung und Glomerulumfiltrat. Bedeutung der Autoregulation des Nieren. Bedeutung der Rückresorption.

Der Zusammenhang zwischen Durchblutung und Glomerulumfiltrat wird unter besonderer Berücksichtigung der Autoregulation des Nierenkreislaufs besprochen. Glomerulumfiltrat und tubuläre Rückresorption sind korreliert. Änderungen des Glomerulumfiltrats beeinflussen nur unter extremen Bedingungen und bei Störung der glomerulo-tubulären Balance die Harnmenge.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Diuresis und Markdurchblutung. Die Bedeutung der Markdurchblutung beträgt weniger als 10% der Gesamtdurchblutung. Die Bedeutung der Markdurchblutung wird im Hinblick auf den Gegenstand der Untersuchung nicht verändert.

Summary

In man the renal blood flow varies very little under normal circumstances. There is no correlation between diuresis and the renal blood flow. Even drug induced diuresis may involve no measurable alteration in the renal blood flow. Only in cases where the renal blood flow was already impaired beforehand is it possible that the increased blood flow caused by xanthine derivatives may help to produce diuresis.

The correlation between blood flow and glomerular filtration is discussed in the accompanying paper. Alterations in the glomerular filtration rate are discussed in the accompanying paper.

The correlation between blood flow and glomerular filtration is discussed with special reference to autoregulation of the renal circulation. Glomerular filtration and tubular reabsorption are correlated. Alterations in the glomerular filtration rate affect the volume of urine only under extreme conditions and where the glomerulo tubular balance is upset.

A correlation exists between diuretics and the renal medullary blood flow. The medullary blood flow works out at less than 10% of the total renal blood flow and can be altered without affecting the latter. The significance of the medullary blood flow in the production of urine is discussed by reference to the counter current mechanism in the renal medulla.

Résumé

Chez l'homme le débit sanguin au niveau du rein est normalement très constant et sans rapport avec la diurèse. Même une augmentation médicamenteuse de la diurèse peut se dérouler sans modification mesurable du débit sanguin rénal. C'est seulement lorsque ce dernier est déjà diminué avant le traitement que son intensification par les dérivés de la xanthine peut contribuer à l'apparition d'une diurèse augmentée.

L'auteur discute du rapport entre le débit sanguin et la filtration glomérulaire et étudie plus particulièrement l'auto-régulation de la circulation rénale. La filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire sont en rapport l'une avec l'autre. Les modifications de la première n'ont une influence sur la quantité d'urine que dans certaines conditions extrêmes et en cas de troubles de l'équilibre glomérulo-tubulaire.

renale

Literatur

- 1 BERLINER R W and D G DAVIDSON J Clin Invest III 1416 (1957)
 2 C ... A ... T ... A ... and
 3
 4
 5 FREY E u J Die Funktionen der gesunden und kranken Niere Berln 1950
 6 CRECO F DEL and H E DE WARDENER J Physiol 131 307 (1956)
 7 LILJEVHED L B J C ROSE and N A LASSEN Circulat Res 6 810 (1958)
 8 ... 10 5)
 9
 10 PAPPEN
 11 (1956) —
 12 101 10 0
 13
 14
 15
 16 THOMPSON D D and R F PITTS Amer J Physiol 168 400 (1952) — 17 THURAU K u K KRAMER Pflugers Arch Physiol 269 188 (1959) — 18 THURAU K u K KRAMER Pflugers Arch ges Physiol 269 77 (1959) — 19 THURAU K P DEETJEN u K KRAMER
 20 (1953)

K H JARAUSCH Pflugers

Helvet physiol pharmacol
physiol pharmacol acta 11

20 (1953)

Diskussion

... ..

sometimes to make a direct correlation between cardiac output and the clinical picture. This may be due in part to a deficiency in our methods.

Much of our knowledge of renal blood flow comes from the experimental animal and from the normal. For example it has just been pointed out that

our concept that it is the cortex which suffers with variations in resistance. I would like to ask whether the changes in diuresis relative to a transit time of blood flow through the medulla were interpreted to indicate that the diuretic alternations were due to the changes in blood flow or to some other concomitant factor or whether the alterations in diuresis may not themselves have been responsible for the altered transit time in the medulla.

OCHSWADT Die letzte Frage welches ist Ursache und welches ist

I

Anschluß an Dr. ULLRICH'S Vortrag eingehen. Dann wurde erwähnt daß

I

OCHSWADT Die absoluten Werte der Kreislaufzeiten durch das Mark

KUSCHINSKY Wie Herr OCHSWADT sagte wird im allgemeinen angenommen daß bei Menschen alle Glomerula tätig sind. Es ist sehr schwer zu entscheiden ob sie zwar offen sind aber vielleicht doch einige Capillar

annehmen daß nach dieser Teilresektion entweder mehr Glomerula aufgegangen sind oder was wahrscheinlicher ist daß die Glomerula besser capillarisiert sind als unter normalen Umständen

Ergebnisse von FRY nicht bestätigen sondern glauben daß man aus der postmortalen Blutverteilung in der Niere auf eine Wasser oder Salzdiurese keinen Schluß ziehen kann

des Fick'schen Prinzips

$$NPD = \frac{U_{PAH}}{P_{PAH} - R_{PAH}} \text{ oder } \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}}$$

wobei U_{PAH} = PAH Konzentration im Urin

P_{PAH} = PAH Konzentration im arteriellen Blut

R_{PAH} = PAH Konzentration im Nierenvenenblut

V = Urinzeitvolumen

E_{PAH} = PAH Extraktion $\left(1 - \frac{R_{PAH}}{P_{PAH}}\right)$ ist

Die Durchblutung NDB kann aus Plasmadurchströmung und Hämatokrit berechnet werden $\left(NDB = \frac{NPD}{1 - \text{Hämatokrit}}\right)$ Da PAH Extraktion wird mit Hilfe des Nierenvenenkatheterismus bestimmt und beträgt unter normalen Bedingungen durchschnittlich 91%. Dies bedeutet daß die Gesamtplasma durchströmung etwas größer ist als die PAH Clearance. An letererseite nimmt

man an, daß die PAH Ausscheidung im proximalen Konvolut erfolgt

Kindenplasmadurchstromung entspricht. Die Markdurchstromung konnte dann durch Differenz $\left(\frac{C_{PAH}}{B_{PAH}} - C_{PAH} \right)$ errechnet werden. Es wurde sich ein Anteil von 90% der Gesamtdurchstromung ergeben, eine Zahl, die mit den Schätzungen der Göttinger Schule nicht schlecht übereinstimmt. Unter der

arten ist dann nicht möglich

Daß es eine intrarenale Vasomotrik geben muß, die die Grundlage für

SCHWADT (zu KLSCHINSKY) Zu Ihrer Frage mit den halb resezierten Nieren hatte ich eine Gegenfrage: Wie schnell treten die Veränderungen nach der Resektion auf? Wie schnell steigt dann das Glomerulumfiltrat?

KLSCHINSKY: Innerhalb von einigen Wochen

SCHWADT: Das ist wohl vergleichbar mit dem Befund, daß nach

nommen wird

ULRICH: Ich möchte noch etwas zur Methode der Messung der intrarenalen Blutverteilung sagen. Wenn dabei die Gefäße abgeklemmt werden und die Niere herausgeschnitten wird, so kann man mittels Photorellen,

die der Rinde oder auch der Papille anhegen, beobachten, daß beträchtliche Blutverschiebungen stattfinden. Es sind folglich fast alle Untersuchungen, die in dieser Hinsicht unternommen wurden, mit großer Vorsicht zu beurteilen.

Eine andere Frage: Ist die Änderung der Markdurchblutung bei verschiedenen Diuresezuständen ein aktiver Vorgang im Sinne einer Vaskonstriktion oder kommt sie durch passive Ausgleichsvorgänge mit dem hypertonen Interstitium im Nierenmark zustande? Ich glaube, daß die Änderung der Durchblutung im Nierenmark passiv ist, indem aus der

HUNGERLAND: Wie verhält sich die Diuresis, nachdem Sie den Gefäßtonus gelähmt haben?

OCHWADT: Der Harnfluß nimmt dann ganz enorm zu.

KLEINSCHMIDT: Eine kurze Bemerkung zur glomerulär tubulären Imbalance. Die Annahme einer derartigen renalen Gleichgewichtsstörung im Hinblick auf die Diuresis erscheint mir etwas problematisch, denn ich

weitgehend abgetrennten Niere überhaupt so etwas gibt, wie einen Gleichgewichtszustand zwischen filtrierter und rückresorbierter Wassermenge, wie Sie ihn für die Diuresis diskutieren.

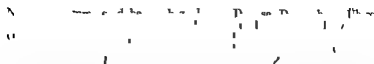
OCHWADT: Das ist z. T. eine Definitionsfrage. Ich möchte nicht be-

cyten in die A. renalis injizierte. Die Kreislaufzeit für Methämoglobin
 Erythrocyten war länger als die für den Sauerstoff.

PITTS: We have done no further work on this subject beyond that
 which was published several years ago. Since we could provide no positive
 evidence for nor could we definitely rule out the theory we have done no
 more with it. We are not so sure as Dr. PARZENHEIMER that the cell
 separation theory is correct. However, we have no really strong evidence
 either for or against it except that we feel we have ruled out pre-glomerular
 plasma skimming.

sagen wo diese gelegen sind?

gelangt aber vielleicht analoge Stoffe



RIECKER (zu OCHWADT) In welchen Zeitabständen wurden die Punkte solcher Durchblutungskurven mit Autoregulation der Niere gemessen?

OSHWADT Das sind Messungen in Abständen von mehreren Minuten. Wir warteten immer ein steady state ab. Die Einstellung des neuen Widerstandes erfolgt in etwa 10–30 sec. **SHIPLEY** und **STUDY** haben etwas langsamer gemessen, da sie auch Clearances bestimmten.

Physiologie der Harnkonzentrierung und -verdünnung

Von

KARL J. ULLRICH

Über dieses Thema sind in letzter Zeit zwei Übersichtsartikel erschienen und zwar von BERLINER u. Mitarb. (1958) sowie von LANDIN (1959). Die darin aufgeführten Hypothesen sowie die von GOTTSCHALK und MYLLE (1959) sollen später diskutiert werden nachdem die vorliegenden Befunde mitgeteilt sind.

1951 wiesen WIEZ, HARGITAY und KUHN darauf hin, daß in der Anordnung der Henleischen und Capillarschleifen im Nierenmark ein ideales Gegenstromsystem vorliege, mit dessen Hilfe der Urin konzentriert und auch verdünnt werden könne.

Gegenstromsysteme erfüllen zwei Funktionen:

1. kann ein einmal erzeugtes Konzentrationsgefälle mit relativ geringen Verlusten gehalten werden. Man bezeichnet diesen Vorgang als Gegenstromdiffusion.

2. kann in Gegenstromsystemen durch Vervielfältigung eines kleinen Einzeleffektes ein beträchtlicher Endeffekt erzielt werden.

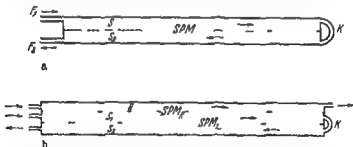


Abb. 1. Gegenstrommodell zur Herstellung konzentrierter Flüssigkeit: a) ohne Entnahme b) mit Entnahme konzentrierter Flüssigkeit aus dem System

HARGITAY und KUHN (1951) beschrieben ein Modell, in dem

durch entsprechende elektroosmotische Kräfte Wasser vom zu fuhrhenden Schenkel (S_1) durch eine semipermeable Membran (SPM_{12}) in den abfuhrhenden Schenkel (S_2) transportiert wird. Dadurch wird in S_1 die Flüssigkeit zur Schleifenspitze K hin konzentriert. Nach Passage der Schleifenspitze nimmt sie im 2. Schenkel (S_2) das verlorene Wasser wieder auf und verläßt das System, nachdem es auf die ursprüngliche Konzentration zurückverdünnt wurde. Das Wasser kann also Kurzschlußwege durch die semipermeable Membran einschlagen, während die darin gelösten Stoffe ihren Weg durch die Schleifenspitze K nehmen müssen. Die höchste Konzentration wird also am Scheitel K erreicht.

Die maximale Konzentrierung ist abhängig: a) von der Größe des hydrostatischen Druckes, b) von der Wasserdurchlässigkeit der semipermeablen Membran, c) von der Flüssigkeitsmenge, mit der das System beschickt wird, d. h. vom Widerstand der Capillarstrecke K . In diesem einfachen Schleifenmodell ist die Konzentration der zu- und abfließenden Flüssigkeit gleich groß. Es erfolgt nur eine vorübergehende Konzentrierung, indem die gelösten Substanzen länger in dem System bleiben als das Wasser. Aus einer solchen Anordnung kann man konzentrierte Flüssigkeit entnehmen, indem an das Haarnadelgegenstromsystem ein Rohr R angelagert ist, dessen semipermeable Wand einen osmotischen Wasserausgleich zwischen eigentlichem Haarnadelgegenstromsystem (wie in Abb. 1) und dem Inhalt des Rohres R erlaubt. Fließt nun in diesem Rohr R eine Lösung in Richtung zum Scheitel A , so wird fortlaufend Wasser an den Schenkel S_1 abgegeben, d. h. in Richtung zum Scheitel K wird die Lösung in beiden Rohren konzentrierter. Hinzu kommt ein weiterer Effekt: Das aus R nach S_1 abgegebene Wasser verdünnt den Inhalt des Schenkels S_1 .

erreichen muß also $\approx B$ der hydrostatische Druck entsprechend

im 1.

im 2. Schenkel

Rohr *R* während das eigentliche Gegenstromsystem in den Henleschen Schleifen vorliegt. In Analogie zum Modell mußte der Tubulusinhalt in den Henleschen Schleifen zur Papillenspitze hin konzentriert und auf dem Rückweg zum distalen Tubulus *contortus* wieder verdünnt werden. Es trat also ein Anstieg des osmotischen Druckes zur Papillenspitze hin auf. Die endgültige Urinkonzentrierung wurde dann durch osmotischen Wasserentzug aus den Sammelrohren in die hypertone Umgebung und schließ-

rufen werden.

Welche experimentellen Beweise stützen die Hasznadel gegenstromtheorie? Es ist zu fordern: 1. daß in einer Schnittebene senkrecht zur Achse des Systems praktisch gleicher osmotischer Druck herrscht, 2. daß der osmotische Druck von der Basis zur Spitze des Systems d. h. von der Rinde zur Papillenspitze hin ansteigt, 3. daß aus dem abführenden Schleifenschenkel eine Lösung abfließt, die einen geringeren osmotischen Druck hat als die in dem zuführenden Schenkel einstromende Flüssigkeit. All drei Fragen wurden experimentell geklärt. WIRZ, HARGITAY und KUNN (1931) fanden durch Mikrokryoskopie an 30 μ dicke Gewebeschnitten, die senkrecht zur Papillenachse geschritten waren, daß der osmotische Druck in den Rindenkanälchen gleich dem des Blutes ist, in den Markkanälchen jedoch zur Papille

daß im Nierenmark ein Gegenstromsystem vorliegt, in dem der Harn konzentriert wird

Anhaltspunkte über die Arbeitsweise des Gegenstromsystems brachten die Untersuchungen von ULLRICH und JARAUSCH (1956) über die Verteilungsmuster einer Reihe von Elektrolyten und Nicht Elektrolyten im Nierengewebe bei verschiedenen Diurese zuständen

Die Natrium und Chloridkonzentrationen steigen von der Nierenrinde zur Papillenspitze hin an, am steilsten im Bereich der äußeren Markzone, und zwar sowohl bei Durst wie bei Diurese tieren. Außerdem besteht eine Korrelation zwischen den Na Konzentrationen im Gewebe der Papillenspitze und dem osmotischen Druck des gleichzeitig gebildeten Urins. Je höher der

rohr bedingt, denn der ausgeschiedene Urin hat z T eine sehr geringe Na Konzentration die in keiner Beziehung zur Konzentration im Schnitt steht

Durch Aschebilder von gefriergetrockneten Papillengewebs schnitten kann belegt werden, daß das Natriumchlorid im Interstitium liegt. Dichter Aschegehalt bei einem Dursttier, geringer Aschegehalt bei einem Tier in Wasserdurese. Diese Befunde wurden als Hinweis betrachtet, daß dem NaCl eine ausschlag gebende Rolle bei der Harnkonzentrierung zukommt. Die Befunde wurden von GUINNEBAULT und MOREL (1937) sowie von EMERY et al (1959) bestätigt.

Auch die Harnstoffkonzentrationen steigen in den Gewebs

Auch hier ist der Anstieg um so höher, je größer der osmotische Druck des gleichzeitig gebildeten Urins ist.

Diese Befunde wurden von BODIL SCHMIDT NIELSEN (1958) und BERLINER bestätigt.

ULLRICH und JARAUSCH (1956) hatten die Harnstoffkonzentration des Blasenurins, der in den letzten 30 min vor Tötung der Versuchstiere gebildet worden war, gemessen und gefunden, daß diese genau so groß war, wie die Harnstoffkonzentration im Gewebswasser der Papillenspitze. Wie war dies zu erklären? In welche Richtung geht die Diffusion von Harnstoff? Aus den Schleifen in die Sammelrohre oder umgekehrt? Letztere Frage

wurde von KLUMPER, ULLRICH und HILGER (1958) durch Katheterisierung der Sammelrohre geklärt. Der Harnstoff diffundiert aus den Sammelrohren in das Interstitium, und zwar zusammen

im Interstitium der Kapillarspitze bei eiweißreich ernährten Tieren niedriger, bei eiweißarm ernährten Tieren jedoch gleich

nach dem aktiven Mechanismus, der zur beobachteten Anreicherung des NaCl führt. Der steile Anstieg der NaCl Konzentration im Gewebe der äußeren Markzone lenkte die Aufmerksamkeit auf diese Zone. Da die Tubuli dieser Zone der direkten Funktion jedoch

Innenseite, d. h. Coriumseite transportiert. Gleichzeitig steigt der Sauerstoffverbrauch, und zwar in fester Korrelation: pro 16 transportierter Na Ionen wird ein O_2 Molekül verbraucht. Ähnlich verhalten sich die Zellen der äußeren Markzone. Der Sauerstoffverbrauch an Gewebsschnitten der äußeren Markzone steigt mit steigenden Natriumionenkonzentrationen im Inkubationsmedium an. Analoge Untersuchungen mit anderen Kat- und Anionen, Messungen an anderen Geweben sowie Untersuchung der Wirkung verschiedener Gifte auf den atmungsteigernden Effekt von Natriumionen an Geweben der äußeren Markzone brachten weitere Hinweise, daß dort ein äußerst effektiver Transportmechanismus von Natriumionen lokalisiert ist.

Ist ein Transport von NaCl Ionen vom Lumen der aufsteigenden dicken Schleifenschenkel ins Interstitium gerichtet, dann erklärt dies sowohl den Befund von WIRZ (1956), GOTTSCHALK und MYLLE (1959), daß der Urin am Beginn der distalen Tubuli stets

hoch sind und nicht allzusehr schwanken

Nachdem wir dadurch einige Hinweise auf den Sitz des aktiven Natriumtransportmechanismus im Gegenstromsystem haben, ist noch die Frage zu beantworten, auf welche Weise die endgültige Harnkonzentrierung in den Sammelrohren erfolgt.

Die Untersuchungen, die zur Klärung dieser Fragen führten, wurden zusammen mit HILGER und KLUMPER durchgeführt. Dabei wurden bei Goldhamstern vom Nierenbecken her zwei Polyäthylentmikrokatheter verschieden tief in die Sammelrohre eingeführt und in jeder der so gewonnenen Urinproben Gefrierpunkt, Inulin-, Natrium- und Kaliumkonzentrationen gemessen.

In 34 Fällen wurde ein Anstieg der Inulinkonzentration im Mittel 1,5fach zwischen tiefer und oberflächlicher Entnahmestelle gemessen, in einer zweiten Serie bei Tieren, die stärker konzentrierten, war der Anstieg im Mittel dreifach. Wir dürfen folgern, daß der Anstieg der Inulinkonzentrationen durch Wasserruckresorption bedingt ist. Demnach wurde in unseren Versuchen im Mittel $\frac{1}{3}$ — $\frac{2}{3}$ des in den betreffenden Sammelrohrabschnitt einfließenden Wassers ruckresorbiert.

Wurde aus den Sammelrohren nur Wasser ruckresorbiert, so mußte der Anstieg des osmotischen Druckes genau so groß sein, wie der Anstieg der Inulinkonzentrationen. Dies ist nicht der Fall. Die osmotischen Drucke steigen viel weniger an. Aus den vorliegenden Daten kann man berechnen, daß aus den Sammelrohren

konzentrationen gemessen worden waren, ergab, wie bereits erwähnt, daß hauptsächlich Harnstoff zusammen mit dem rückresorbierten Wasser die Sammelrohre verläßt.

Die Elektrolytveränderungen, die der Urin auf seiner Passage durch die Sammelrohre erfährt, seien nur kurz erwähnt, da sie höchstwahrscheinlich nur eine Bedeutung bei der Verdünnung, nicht jedoch bei der Harnkonzentrierung haben. Die Kaliumionenkonzentration in den Sammelrohren ist passiv, bedingt durch Wasserruckresorption. Die Natriumionenkonzentrationen im Sammelrohrurin sind am Übergang äußerer innerer Markzone relativ hoch, d. h. in den Sammelrohren der äußeren Markzone wird mehr Wasser als Natrium ruckresorbiert. Im weiteren Verlauf sinken die Natriumionenkonzentrationen auf sehr niedrige Werte ab. Die nähere Analyse ergibt, daß die Natriumionen in den Sammelrohren zum größten Teil gegen H^+ und NH_4^+ -Ionen ausgetauscht werden [ULLRICH, HILGER, KLUMPER (1958), ULLRICH, EIGLER,

PEHLING (1958)] Nur ein geringer Teil der Na Ionen wird zusammen mit Chlor Ionen rückresorbiert

ursprünglich einen Wassertransport von den absteigenden in die

stimmt im wesentlichen damit überein BERLINER et al (1958) vertreten hingegen die Ansicht daß aus den dünnen Henleschen Schleifen über deren ganze Länge NaCl ins Interstitium gepumpt wird so daß ein hypotoner Schleifeninhalt mit einer wasserimpermeablen Wand an das hypertone Interstitium grenzt Dies wurde inzwischen durch die oben erwähnten Experimente von GOTTSCHALK und NYLLE (1959) daß der osmotische Druck von Schleifen und Sammelrohrinhalt an der Papillenspitze gleich sind widerlegt LANDRY (1959) glaubt ebenfalls daß auf der ganzen Länge der dünnen Henleschen Schleifen NaCl ins Interstitium gepumpt wird Ein Anstieg des osmotischen Druckes zur Schleifenspitze mußte dabei durch große Wasserpermeabilität des absteigenden und geringe Wasserpermeabilität des aufsteigenden Schleifenschenkels bedingt sein Da keinerlei struktureller Hinweis besteht ist es nicht sehr wahrscheinlich daß an der Spitze der Henleschen Schleifen ein Funktionsumschwung eintritt Das von uns vorgeschlagene Schema (Abb 2) deckt sich nicht mit allen Befunden und ist als Arbeitshypothese gedacht Der aktive Transport soll allein auf die dicken aufsteigenden Schleifenschenkel begrenzt sein Und zwar wird NaCl aus dem Lumen durch die für Wasser wenig permeable Wand ins Interstitium gepumpt Dadurch sinkt in diesem Abschnitt der osmotische Druck der Tubulusflüssigkeit ab so daß schließlich eine hypotone Lösung in die distalen Tubuli einfließt Durch das in das Interstitium gepumpte NaCl wird das Interstitium hypertone und Wasser läuft aus den absteigenden z T dünnen Schleifenschenkeln den Blutcapillaren und auch aus den Sammelrohren der äußeren Markzone in das Interstitium Dadurch wird der Inhalt dieser Kanälchen konzentriert Zum Teil gelangt Natriumchlorid aus dem Interstitium in die absteigenden Blutcapillaren vielleicht auch in die absteigenden Henleschen Schleifen und die Sammelrohre In jedem Fall muß die Natriumkonzentration im Gewebe der äußeren Markzone zur

Papillenspitze steil ansteigen und die Natriumkonzentration des Sammelrohrinhaltes am Übergang äußerer zu innerer Markzone hoch sein. Beides ist der Fall. Das Wasser und das Kochsalz gelangen höchstwahrscheinlich aus dem Interstitium infolge des kolloid osmotischen Druckes des Plasma-Eiweißes in die Blutgefäße, die rindenwärts zur Nierenvene laufen.

Der in der äußeren Markzone hypertone Inhalt der absteigenden Henleschen und Capillarschleifen steht in der

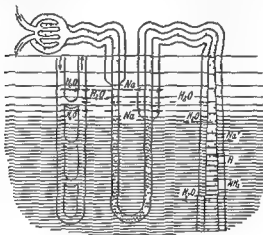


Abb 2 Schema der im Nierenmark ablaufenden Vorgänge. Querstriche = osmotischer Druck. Punkte = Natriumkonzentration.

inneren Markzone in osmotischem Austausch mit dem Interstitium, so daß der osmotische Druck im anliegenden Interstitium nur wenig von dem Kanalcheninhalt in gleicher Ebene abweicht. Der osmotische Ausgleich zwischen diesen Gebilden und dem Sammelrohrinhalt scheint verzögert zu sein, so daß auf der ganzen Sammelrohrstrecke der inneren Markzone ein Nettowasserfluß zum Interstitium hin besteht.

Der Konzentrierungsgrad im Gegenstromsystem des Nierenmarks ist abhängig 1. Von der Flüssigkeitsmenge, mit der das System von den proximalen und distalen Tubuli her beschickt wird. Wird die aus dem proximalen Tubulus in die Schleifen einfließende Flüssigkeitsmenge groß, so wird das Gegenstromsystem überfahren, z. B. bei osmotischer Diurese. Im umgekehrten Fall, bei Verkleinerung der in die Schleifen fließenden Flüssigkeitsmenge durch experimentelle Verminderung des Glomerulusfiltrates,

kann selbst bei einem Diabetes insipidus Tier konzentrierter Urin gebildet werden (BERLINER und DAVIDSON (1957)) 2 Der Konzentrierungsgrad ist weiterhin abhängig von der Stärke der Natriumpumpe und von der Wasserpermeabilität der Wände

zeigten daß durch Hypophysenextrakt an der Coriumseite der isolierten Froschhaut der Nettofluß von Wasser um 100—200% gesteigert werden kann (¹/₁₀ Ringersche Lösung an der Außenseite und Ringersche Lösung an der Innenseite) Den gleichen Effekt sahen LEAF ANDERSON und PAGE (1958) an der Harnblase von Krotten Auch der aktive Natriumtransport wurde von beiden Arbeitsgruppen nach Gabe von antidiuretischem Hormon verändert gefunden Während die elektromotische Kraft für den Natriumtransportmechanismus $E_{Na} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{M_{in}}{M_{out}}$ unverändert bleibt (R = Gaskonstante T = absol Temperatur z = Wertigkeit F = Faradaysche Zahl M_{in} und M_{out} ist der mit radioaktiven Isotopen gemessene Ein bzw Ausstrom des betreffenden Ions durch die Froschhaut) steigt der Nettofluß $M_{in} - M_{out}$ an d h der Widerstand für die durchtretenden Natriumionen ist vermindert LEAF und ANDERSON (1958) haben an der Harnblase von Krotten das gleiche gesehen allerdings applizierten sie große Dosen (0.2—2 E) Oxytocin und Vasopressin

Auf die Niere übertragen wurde das bedeuten daß bei Fehlen von antidiuretischem Hormon 1 bei gegebenen osmotischen Gradienten die Wasserpermeabilität vermindert ist 2 der aktive Natriumtransport vermindert ist

Die Befunde von ULLRICH und JARALSK (1956) sprechen dafür daß bei Wasserdurese das Interstitium des Nierenmarks nur leicht hyperten wird Dies konnte einmal auf verminderte Wasserpermeabilität der proximalen Tubuli und der absteigenden Henleschen Schleifen zurückzuführen sein zum anderen auf Verminderung des aktiven Natriumtransportes in den aufsteigenden dicken Schleifenschlingen Beide Effekte konnten — wie an der Froschhaut und an der Harnblase von Krotten — durch antidiuretisches Hormon erzeugt werden

Die Befunde von WITZ (1956) zeigen daß die in den distalen Tubuli hypoten einfließende Tubulusflüssigkeit bei Wasserdurese in den distalen Tubuli und Sammelrohren hypoten bleibt vielmehr in den letzteren noch starker hypoten wird

Ein osmotischer Ausgleich mit dem isotonen und im Mark leicht hypertonen Interstitium findet nicht statt. Der Schluß, daß bei Wasserdiurese d. h. vermindertem oder fehlendem antidiuretischem Hormon die Wasserpermeabilität der distalen Tubuli und der Sammelrohre herabgesetzt ist, ist wohl berechtigt.

In jüngster Zeit teilten GINETZINSKY et al. (1958) mit, daß bei Vorhandensein von ADH Hyaluronidase im Urin ausgeschieden wird; bei Fehlen des Hormons jedoch nicht. Die Autoren glauben, daß das antidiuretische Hormon die Aktivität der Hyaluronidase beeinflusst und durch Veränderung der hyaluronidaschaltigen Kittsubstanz zwischen den Tubuluszellen die Wasserpermeabilität variiert werden könne. Das Vorhandensein von entsprechenden Mucoidsubstanzen in den Sammelrohrzellen wurde von MOVIS und LONGLEY (1955) und im Interstitium des Nierenmarks von PRETO PARVIS und FORNI (1954) beschrieben. GINETZINSKY (1958) veröffentlichte histologische Bilder der Sammelrohrzellen bei Wasserdiurese und im Durstzustand und glaubt, daß durch die veränderte Metachromasie der Zwischenzellkittsubstanz seine Ansicht bestätigt wird.

Zum Schluß sollten vielleicht, um die Diskussion zu steuern, die offenen Fragen zum Mechanismus der Harnverdünnung und Konzentrierung nochmals erwähnt werden.

1. Aufklärung der quantitativen Seite oder genauer formuliert: Wie verändern sich die Inulinkonzentrationen und Natriumkonzentrationen in den Schleifen und in den distalen Tubuli?

2. Direkter Nachweis des NaCl Transportes in den aufsteigenden dicken Schleifenschenkeln, womöglich mit der Ussing'schen Kurzschlußmethode. Untersuchung, ob in den dünnen Schleifenschenkeln ein aktiver Ionentransport stattfindet.

3. Untersuchungen über die Flußrichtung des Harnstoffs. Besonders aufschlußreich scheinen dabei Untersuchungen an eiweiß-

gesagt: An welchen

Hormon an? Ver-

ändert es nur die Wasserpermeabilität und beeinflusst es auch den NaCl Transport?

Zusammenfassung

Die Harnkonzentrierung geschieht mit Hilfe der Gegenstromanordnung, die in den Henleschen Schleifen und Capillarschleifen des Nierenmarks

isoton und im Mark sogar etwas hyperton ist.

Die Schwierigkeiten der bisher mitgeteilten Hypothesen und die offenen Fragen werden diskutiert.

Summary

Résumé

de l'anse reste hypotonique dans son trajet distal au travers des tubes contournés et des tubes collecteurs malgré que le liquide interstitiel autour des tubuli soit isotonique dans l'écorce rénale et même légèrement hypertonique dans la médullaire.

Les questions posées par les hypothèses faites jusqu'à présent et les difficultés qu'elles soulèvent sont discutées en détail.

Literatur

BERLINER R. W., N. G. LEVINSKY, D. G. DAVIDSON and M. EDEN: Amer. J. Med. 21: 730 (1956). — BERLINER R. W. and D. G. DAVIDSON: J. Clin. Invest. 36: 1516 (1957).

EMERY E. W., A. H. GOWENLOCK, A. H. RIDDELL and D. A. H. BLACK: Clin. Sc. 14: 203 (1955).

GINETZINSKY, A G, and L N IVANOVA Dokl Akad Nauk SSSR
195, 227 (1959) — GUINERBAULT, M, and F MOREL C R Acad Sci
(Paris) 244, 2741 (1957)

196, 927 (1959) — GUINERBAULT, M, and F MOREL C R Acad Sci
(Paris) 244, 2741 (1957)

HARGITAY, B, u W KUHN Z Elektrochem Chemie 55, 539 (1951) —
HILGER, H H J D KLUMPER u K J ULLRICH Pflugers Arch
Physiol 267, 218 (1958)

KIRSCHNER, L B J comp cell Physiol 45, 61 (1955) — KLUMPER
J D, K J ULLRICH u H H HILGER Pflugers Arch Physiol 267
238 (1958) — KOEFOED JOHANSEN, V, u H H USSING Acta physiol Scand
28, 60 (1953)

LAMBIN, E A M A Arch Int Med 103, 148/644 (1959) — LEAF, A

LING Pflugers Arch Physiol 267, 204 (1958) — LING, A
H HILGER u D J KLUMPER Pflugers Arch Physiol 267, 244 (1958) —
ULLRICH, K J, F W EIGLER u G PERLING Pflugers Arch Physiol
267 491 (1958)

WIRZ H, B HARGITAY u W KURY Helvet physiol pharmacol acta 9,
196 (1951) — WIRZ, H Helvet physiol pharmacol acta 11, 20 (1953) —
WIRZ, H Helvet physiol pharmacol acta 14 353 (1956)

ZERRAN, K Acta physiol Scand 36, 300 (1958)

Diskussion

PITTS: How far into the collecting ducts, that is how close to the distal
tubule can you get your microcatheter?

ULLRICH: We can get to a maximum distance of 4.7 mm from the tip
of the papilla

PITTS: I see, and you cannot get a catheter into the outer medullary
region?

ULLRICH: We can push our catheters perhaps 1 mm into the outer
medullary region. So there are still 2 mm lacking to reach the end of the
distal tubules

PITTS. Is the active process concentrating the urine localized in the
outer medullary zone only?

— that is the

mechanism. But it may contribute to the sodium concentration in the tissue of the inner medullary region. I may emphasize that this is a working hypothesis which must and could be proved by experiments.

Question: Up to what point of the distal tubule is there a relative impermeability for water?

ULLRICH: From the findings of WIRZ, GOTTSCHALK and MYLLE that the tubular fluid is hypotonic at the beginning of the distal tubule it was concluded that the thick ascending limb is relatively impermeable for water, of course not absolutely.

Ch. K. FRIDBERG: Well, must the resorption of water not extend into the collecting tubules if you have such a high concentration of sodium there?

ULLRICH: No. During the excretion of a hypotonic urine the collecting ducts within the outer medullary region must be highly permeable to water whilst the sodium ions remain in the lumen.

PITTS: I think that the counter current system is not necessary for the concentration of urine.

ULLRICH: In the outer medullary region the counter current system acts like a multiplier system and in the inner medullary region like a counter current diffusion system. The biological value of the counter current is that solutes which are transported actively drag out water passively from the tubular fluid flowing in the opposite direction.

FRIDBERG: Ich verstehe einfach nicht, daß die definitive Urin Konzentrierung hauptsächlich im äußeren Teil der Medulla erfolgt, obwohl schon die stärkste osmotische Konzentration in den Capillaren und im Interstitium der Papille herrscht.

ULLRICH: Ich glaube, daß unsere bisherigen Ergebnisse nicht ganz

FRIDBERG: Ich verstehe einfach nicht, daß die definitive Urin Konzentrierung hauptsächlich im äußeren Teil der Medulla erfolgt, obwohl schon die stärkste osmotische Konzentration in den Capillaren und im Interstitium der Papille herrscht.

PITTS: Yes, but after all transport of sodium undoubtedly occurs at the cell membrane. It is not dependent on the thickness of the cell, is it? Is there any necessary correlation between the thickness of a cell and its

GINETZINSKY A G and L N IVANOVA Dokl Akad Nauk SSSR

va

ure

nce

iol

sci

ch

nl 107 010 0 0

28 60 (1953)

LAMBIN E A M A Arch Int Med 103 148/644 (1959) — LEAF A.
J ANDERSON and L P PAGE J gen Physiol 41 657 (1958) — LINDER
HOLM H Acta physiol scand 31 36 (1954)

MONIS B and J P LONGLEY Nature (London) 182 1218 (1955)

PRETO PARVIS V e S FORNI Riv istochim norm e pat 1 35 (1954)

JARAUSCH Pflugers

K H JARAUSCH

K J u G PEH

ULLRICH K J H

H HILOPR u D J KLUMPER Pflugers Arch Physiol 267 244 (1958) —
ULLRICH K J F W EIGLER u G PEHLING Pflugers Arch Physiol
267 491 (1958)

WIRZ H B HARGITAY u W KUBN Helvet physiol pharmacol acta 9
196 (1951) — WIRZ H Helvet physiol pharmacol acta 11 20 (1953) —

WIRZ H Helvet physiol pharmacol acta 14 353 (1956)

ZEPHRAN K Acta physiol Scand 38 300 (1956)

Discussion

PITTS How far into the collecting ducts that is how close to the distal tubule can you get your microcatheter?

ULLRICH We can get to a maximum distance of 4.7 mm from the tip of the papilla

PITTS I see and you cannot get a catheter into the outer medullary region?

ULLRICH We can push our catheters perhaps 1 mm into the outer medullary region. So there are still 3 mm lacking to reach the end of the distal tubules

PITTS Is the active process concentrating the urine localized in the outer medullary zone only?

ULLRICH I suppose that the only active process concentrating the urine in the counter current system is an outward sodium transport restricted to the thick ascending limb of HENLE. In my opinion it is not necessary to postulate an additional transport in the limb or in the collecting ducts. The outward sodium transport observed in the collecting duct — mainly in exchange against H^+ — seems to be independent of the concentrating

mechanism. But it may contribute to the sodium concentration in the tissue of the inner medullary region. I may emphasize that this is a working hypothesis which must and could be proved by experiments.

Question: Up to what point of the distal tubule is there a relative impermeability for water?

ULRICH: From the findings of WIPZ, GOTTSCHALK and MYLLE that the tubular fluid is hypotonic at the beginning of the distal tubule it was concluded that the thick ascending limb is relatively impermeable for water of course not absolutely.

Ch. K. FRIDDERG: Well, must the resorption of water not extend into the collecting tubules if you have such a high concentration of sodium there?

ULRICH: No, during the excretion of a hypotonic urine the collecting ducts within the outer medullary region must be highly permeable to water whilst the sodium ions remain in the lumen.

a water diffusion in the outer zone of the medulla with a counter current mechanism operating chiefly in the inner zone.

ULRICH: In the outer medullary region the counter current system acts like a multiplier system and in the inner medullary region like a counter current diffusion system. The biological value of the counter current is that solutes which are transported actively drag out water passively from the tubular fluid flowing in the opposite direction.

REFL: Ich verstehe einfach nicht daß die definitive Urin Konzentrierung hauptsächlich im äußeren Teil der Medulla erfolgt, obwohl die stärkste osmotische Konzentration in den Capillaren und im Interstitium der Papille herrscht.

ULRICH: Ich glaube, daß unsere bisherigen Ergebnisse nicht ganz

etwas höher ist als der des Endurins. Im übrigen scheinen die Tubuli in der inneren Markzone für die Harnkonzentrierung nicht so wichtig zu sein, da es eine Reihe von Säugern gibt, die gar keine innere Markzone haben.

SCHWIFGH: Was Sie sagen erscheint auch auf Grund histologischer Befunde gut verständlich. Das dünne Epithel der Henle'schen Schleife hat ja bekanntlich große Löcher, die einen Wasseraustritt sehr begünstigen, während sich von den dickeren Zellen des aufsteigenden Schenkels z. B. eine Befähigung zum aktiven Natriumtransport gut vorstellen läßt.

PITTS: Yes, but after all transport of sodium undoubtedly occurs at the cell membrane. It is not dependent on the thickness of the cell, is it? Is there any necessary correlation between the thickness of a cell and its

capacity to transport sodium? Ion transport is a property of the membrane rather than of the cell thickness

ULLRICH I think that there is perhaps a correlation between tubular wall thickness and water permeability. Electron microscopic pictures have shown that in the thin limbs there are microbarrels within the wall. There seems to be very little hindrance for diffusion of water molecules here.

Frage Wie kann das Wasser aus dem unteren Teil der Henleschen Schleife herauskommen? Wie stimmt das überein mit den Versuchen wonach bei Verabreichung von Wasser das mit Tritium markiert ist überhaupt keine Radioaktivität in der Medulla zu finden ist?

~

der Papille nachweisen können

das nicht ausreichen?

WIRZ After all I believe that something is true about the countercurrent system but I cannot claim to understand it completely

It is not clear to me what is meant by the first number of HARGITTAY

assumed that the water transport in the kidney was due to hydrostatic forces as in the model. HARGITTAY and KUHN have calculated that hydrostatic pressures which might be available in the kidney would never be large enough to account for the high osmotic pressures found in urine during antidiuresis.

Our present concept is that the primary force consists in an active sodium transport out of the ascending and into the descending limb. So

Dr ULLRICH has pointed out the mammalian kidney is able to produce a

You have very rightly made a sharp distinction between an *active* counter current multiplier system and a *passive* exchanger. Only the active system is able to produce an increase in osmotic pressure whereas the exchanger can only preserve a gradient which already exists. What if you assume an active mechanism only in the outer zone, do you think is the function of the thin loop of the inner zone of the medulla?

ULLRICH: The function of the thin loops in the inner medullary region is possibly one of counter current diffusion especially for urea.

WIRZ: Then you are forced to assume that no further increase of osmotic pressure takes place in the total of the inner zone?

ULLRICH: Yes. This is right.

WIRZ: And on what experimental facts do you base the assumption that the osmotic pressure does not increase?

ULLRICH: 1. We have seen that the osmotic pressure within the collecting duct fluid rises very little within the inner medullary region of the golden hamster.

2. Also in dogs the sodium chloride and urea concentration increases but little in the tissue of the inner medulla whilst the increase in the outer medulla is very steep.

3. With the *Osm* method we have seen in dogs shortly after administration of ADH a steep increase of cell osmotic pressure within the outer medulla but very little change in the inner medulla.

WIRZ: Well but there is an increase.

PITTS: There is a straight line relationship as a matter of fact in the table you showed of Dr Wirz's data.

WIRZ: In the microcryoscopy which is not a very good method it looks like being a straight line from the cortico medullary junction to the tip of the papilla or a little before the tip of the papilla. And in your experiments using the *Osm* method you have quite a good increase of osmotic pressure in the inner zone as well. Maybe this is not quite the case with regard to sodium but again with urea you have found a very steep increase of concentration in the inner zone.

There might be another possibility for the explanation of a further osmotic increase in the inner zone namely the assumption of an active part played by the collecting ducts. This however would require an active water transport.

We agreed however that an active transport of water was very unlikely for several reasons

CH K FRIEDBERG I understood that the reason the urine becomes

concentrated If the resorption of urea is secondary to that of water what makes the concentrated urine in the absence of a high concentration of interstitial medullary sodium? It would seem that under these circumstances there must first be a high concentration of medullary urea for water to be resorbed

ulin presumably because the interstitial tissue had an increasing concentration induced by the basal rate of such water tissue

ULLICH And then you must postulate an active urea transport

CH K FRIEDBERG No there is no evidence for that but the mechanism for urea transport remains unclear under the circumstances mentioned

SCHWARTZ
under
Nieren
D be

grund tritt

tragen das hier zur Diskussion stehen

Zu der Bemerkung von Herrn B. WIGGERS über die Wirkungen des Vasopressins Wirkungen des Vasopressins auf den Natriumtransport

3 Von der Wasserpermeabilität der Tubuli
Tritt an irgendeiner Stelle eine Veränderung ein so wird die Funktion der Funktion der Konzentrationseigenschaft

ULLRICH Bei unseren Untersuchungen über die Ammoniumsekretion lagen die Mikrokatheter in den Sammelrohren 1—2 und 4—5 mm von der Papillenspitze entfernt d. h. bis zur Mitte der äußeren Markzone. Dabei sahen wir bei einem bis zu dreifachen Anstieg der Inulinkonzentration einen elffachen Anstieg der Ammoniumkonzentrationen. Unsere Befunde sprechen dafür, daß in dem erfaßten Sammelrohrabschnitt der größte Teil der im

wie Herr RICHTERICH zusammen mit DEARBORN und GOLDSTEIN biochemisch nachgewiesen hat in der inneren Markzone vorhanden

REUBI In der Papillenspitze sind fast keine solchen Zellen vorhanden, so viel ich weiß.

PITTS Could I have just one last question? If the thin segment of the loop of HENLE is actually subserving no role other than passive exchange, why was it ever developed? What is it doing?

ULLRICH I think that the reason for this is the separation of water from the urea.

HESS Ich möchte auf die Lokalisation dieser dunklen Schaltzellen

des Sammelrohres und auch in der äußeren Medulla, ja auch in der inneren Medulla

WIRZ Ist es beim Goldhamster auch so?

HESS Die Verteilung der dunklen Zellen ist im Prinzip die gleiche wie bei der Ratte. Sie finden sich in der äußeren Medulla und in corticalen Abschnitten des Sammelrohres.

WIRZ Und in der Innenzone nicht?

HESS Nicht.

ULLRICH Ja, nun ist aber die Glutaminase I in der Innenzone gefunden worden.

RICHTERICH Wir haben die Verteilung der ammoniakproduzierenden Glutaminase I in verschiedenen Abschnitten der Niere (Rinde, äußeres

vorkommen

Klinik der Harnkonzentrierung und -verdünnung*

Von

E. Bickmeyer

I

In der Klinik werden die konzentrativen Nierenleistungen und ihre Defekte bisher im wesentlichen unter qualitativen Aspekten

Abhängigkeit von extrarenalen Einflüssen heute meist verzichtet (Lit s b BOCK und KRECKE 1957)

Einschränkungen der konzentrativen Nierenfunktion finden sich als Hypo oder Isoosmaturie (v. KÖRÖNYI 1898) bei zahlreichen Nephropathien so u a bei akuten und chronischen Niereninsuffizienzen bei verschiedenen distal tubularen Syndromen im Verlauf interstitieller und chronischer Pyelonephritiden aber auch bei hypercalcaemischen Zuständen und hypokalcaemischen Alkalosen sowie bei der experimentellen osmotischen Diurese. Das völlige Fehlen eines Konzentrationsvermögens die Anosmaturie, charakterisiert vor allem den zentralen und den nephrogenen Diabetes insipidus.

Die Hypo und Isoosmaturie wurden dabei lange Zeit durch eine Schädigung oder Insuffizienz der distalen Tubuluszellen erklärt, zumal diese häufig auch morphologisch erhebliche Veränderungen aufwiesen.

gung blieb (BRADFORD 1899 MARK 1925 1928 HAYMAN u Mitarb 1939 PLATT RONCOE u SMITH 1952). Hierbei führte nämlich die numerische Verringerung funktionstüchtiger Glome-

* Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

so eine osmotische Mehrbelastung des zugehörigen Nephrons. Ebenso wie bei der experimentellen osmotischen Diurese gelangt damit ein erhöhtes isotonisches Flüssigkeitsquantum in das distale Nephron. Da dessen maximales Konzentrationsvermögen wie noch zu zeigen sein wird nicht durch eine maximale osmotische Harnkonzentration sondern durch ein maximal rückresorbiertes Flüssigkeitszeitvolumen charakterisiert ist kann die vermehrt in das distale Nephron einstromende Flüssigkeit selbst bei normaler Konzentrationsleistung nur relativ weniger eingengt werden als bei intakter Niere mit normaler Filtratgröße. Die Isosthenurie der fortgeschrittenen destruktiven Nephropathien (Schrumpfnieren) ist also eine osmotische Diurese in den übrig gebliebenen Einzelnephren. Und die Einschränkung des Konzentrationsvermögens in Form von Hypo- oder Isosthenurie wie wir sie im Durstversuch diagnostizieren gibt deshalb keinen verwertbaren Hinweis auf eine separate Funktionsstörung der konzentrierenden Mechanismen im distalen Nephron.

Schon hier sei darauf hingewiesen daß auch alle Diuretika letztlich dadurch wirken daß sie — abgesehen von einem zusätzlichen Effekt der Carboanhydrasehemmer auf die distalen Elektrolytaustauschvorgänge — überwiegend im proximalen Tubulus die Natriumrückresorption hemmen und damit zu vermehrtem Einstrom isotonischer Flüssigkeit in das distale Nephron führen. Hierdurch wird die Kapazität der dortigen Austauschmechanismen für Elektrolyte und die Kapazität der Wasserkonservierung überschritten und es resultiert in Analogie zur glomerular entstandenen osmotischen Diurese bei chronischen Nephritiden oder nach hypertonen Infusionen aber tubular ausgelöst eine gesteigerte Elektrolyt- und Wasserausscheidung.

II

Nun erfolgt die Beurteilung aller tubularen Leistungsmaxima (T_m) in der Dimension eines maximal pro Minute dem Tubulus entnommenen oder ihm zugefügten *Quantums* wie z. B. für Glucose (T_{m_G}) oder Paraaminohippursäure ($T_{m_{PAH}}$). Um also von der qualitativ deskriptiven zu einer quantitativen Betrachtungsweise der Konzentrativen Nierenleistungen zu gelangen müssen wir deren Kapazität ebenfalls in der Dimension eines

Quantum d. h. eines Flüssigkeitsvolumens definieren. Es bedarf deshalb für die Beurteilung der Harnkonzentrierung der Kenntnis jener (osmotisch freien) Wassermenge, welche aus dem isotonischen Tubulusharn im Überschuß zu Harnfixa maximal pro Minute

maximal pro Minute osmotisch freigesetzt wird und dadurch zur Hypotonizität des Endharns führt.

Die Voraussetzungen für eine solche quantitative Betrachtungsweise stimmen von WESSON und AASLOW (1952). Sie gingen davon aus, daß die Tubulusflüssigkeit immer isotonisch aus dem proximalen Tubulus in das distale Nephron eintritt (WALKER u. Mitarb. 1941, WIRZ 1956). Hiervon leiten sich nun folgende einfache Überlegungen ab: Wird die Tubulusflüssigkeit beim weiteren Durchgang durch das distale Nephron von den konzentrierenden Mechanismen in ihrer osmotischen Konzentration nicht modifiziert, dann wird ein isotonischer Endharn ausgeschieden. Dieses Harnvolumen, in dem also die gleichzeitig eliminierten Harnfixa isotonisch gelöst sind, wird nach WESSON (1952) als osmolare Clearance C_{osm} bzw. von J. FRFY (1952) als Clearance der Harnfixasumme C_x und von BRODY u. (1952) als water economy H_2O_{ec} bezeichnet.

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \cdot V}{P_{osm}}$$

Nun ist aber der Endharn in der Regel nicht isotonisch, d. h. osmolare Clearance und Harnzeitvolumen (V) sind nicht gleich groß. Wird der Harn im distalen Nephron durch eine Rückresorption von Elektrolyten im Überschuß zu Wasser verdünnt, dann enthält der Endharn virtuell neben dem Volumen, in welchem die Harnfixa isoton gelöst sind (C_{osm}), noch einen weiteren Volumenanteil an osmotisch freiem Wasser, der als Clearance des freien Wassers bezeichnet wird (C_{H_2O}). Das ausgeschiedene hypotone Harnzeitvolumen ist demnach die algebraische Summe aus C_{osm} und C_{H_2O} :

$$V = C_{H_2O} + C_{osm} \quad \text{und} \quad C_{H_2O} = V - C_{osm}$$

Wird der Harn aber im distalen Nephron konzentriert, dann muß ihm hier umgekehrt Wasser im Überschuß zu Harnfixa entnommen worden sein (T_{H_2O}). Dieses aus der isotonischen Tubulusflüssigkeit entnommene Wasservolumen fehlt also an der Flüssigkeitsmenge

in der die ausgeschiedenen Harnfixa vor Beginn der Konzentrierung ursprünglich isotomisch gelöst waren, d. h. der osmolaren Clearance

$$V = C_{osm} - T^e_{H_2O} \quad \text{und} \quad T^e_{H_2O} = C_{osm} - V$$

Diese Berechnungsweise bietet nun die Möglichkeit, die Nettowasserbewegungen im distalen Nephron unabhängig von den ebenfalls dort ablaufenden Austausch-, Sekretions- und Rückresorptionsvorgängen für Elektrolyte aus den Meßwerten für C_{osm} und V quantitativ in der Dimension von Volumina zu bestimmen.

III.

Die Befunde der direkten Mikropunktion bzw. Katheterisierung aus dem distalen Nephron (WIRZ, 1955, 1956, GOTTSCHALK, 1958, ULLRICH 1955, 1957, 1958) haben in Bestätigung mehr indirekter Schlußfolgerungen aus Beobachtungen bei osmotischer Diurese (WESSON u. ANSLOW 1952, LADD, 1952, BRODSKY u. RAPOPORT, 1951, BRODSKY 1952) gezeigt, daß die osmotische Harnkonzentration nicht kontinuierlich und linear entlang dem distalen Tubulus variiert wie man bisher annahm, sondern in Funktion und Lokalisation drei verschiedene Phasen voneinander abgetrennt werden müssen (Tab. 1).

Tabelle 1 Konzentratione Nierenleistungen bei Hydropense

Phase	Lokalisation	Elektrolyt Wasserbewegung	Resultat	ADH
I	aufsteigender dicker Schenkel, Henle Schleife	Na(Cl) Reabsorption im Überschuß zu Wasser	Hypotonizität	Ø
II	Distaler Tubulus	H ₂ O Rückdiffusion im Überschuß zu Na(Cl)	Isotonizität	+
III	Sammelrohre		Hypertonizität	?

Es erhebt sich damit die Frage, ob die tierexperimentellen Ergebnisse der Tubuluspunktionen mit den klinischen Befunden beim Menschen in Übereinstimmung stehen. Hierzu wäre zu

Und zwar deshalb, weil auch der durch das Haarnadelgegenstromsystem der Henleschen Schleife im Nierenmark hypertonsch

aufgebaute Natriumpool welcher ja die Wasserrückdiffusion entlang eines osmotischen Gradienten aus den Sammelrohren erst ermöglicht begrenzt ist durch 1 das Ausmaß der im aufsteigenden Schleifenschenkel ablaufenden Natriumrückresorption und 2 durch den Natriumabtransport mit dem Markkreislauf

Daß nun tatsächlich beim Menschen die in Phase III aus den Sammelrohren in das Nierenmark zurückdiffundierende Wassermenge bei maximaler Beladung des distalen Nephrons durch eine osmotische Diurese (12,5% Mannitolinfusion) ein solches Maximum hat wurde etwa gleichzeitig mit der Entdeckung des Haarnadel gegenstromsystems wahrscheinlich gemacht (BRODSKY 1952, WESSON u. AYOLOW 1953, ZAK BRUN u. SMITH 1954). Und zwar ergab sich übereinstimmend mit eigenen Untersuchungen gemeinsam mit ANASTASAKIS und EDEL (1959) beim Gesunden als maximaler Wert für die Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren in das Nierenmark $4-7 \text{ ml/min/173 m}^2$ das sind 5,5% des gleichzeitig gemessenen Glomerulusfiltrats. Trotz interindividueller Schwankungen bleibt dieser Wert nach Erreichen des Maximums ($Tm_{\text{H}_2\text{O}}$) von der Diuresegröße unabhängig konstant so daß ein streng isotonischer Diuresezuwachs resultiert. Die Konstanz der Meßwerte bei der Einzelperson zeigt daß auch die im Nierenmark hypertonisch gespeicherte Natriummenge während der Untersuchung konstant bleibt. Der isotonische Diuresezuwachs nach Erreichen des Rückdiffusionsmaximums bedeutet einfach daß die mit weiterer Diuresesteigerung isotonisch aus dem distalen Tubulus (Phase II) in die Sammelrohre eintretende Flüssigkeit diese osmotisch unverändert von weiteren Nettowasserbewegungen durchströmt. Das Erreichen eines Maximums für die Wasserrückdiffusion und die ihm zugrundeliegende Limitierung des medullaren Natriumpools ist somit auch die Ursache dafür daß mit steigender osmotischer Diurese die osmotische Harnkonzentration asymptotisch zur Plasmaisotonie abfällt wie zuerst E. FREY (1906) zeigte und wie sich unmittelbar aus folgender Umformung ablesen läßt:

$$T_{\text{H}_2\text{O}} = \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} - 1$$

$$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} = 1 + \frac{T_{\text{H}_2\text{O}}}{1}$$

IV

Mittels Bestimmung der maximalen Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren läßt sich während einer osmotischen Diurese

in der die ausgeschiedenen Harnfixa vor Beginn der Konzentrierung ursprünglich isotonisch gelöst waren, d. h. der osmolaren Clearance

$$V = C_{\text{osm}} - T^e_{\text{H}_2\text{O}} \quad \text{und} \quad T^e_{\text{H}_2\text{O}} = C_{\text{osm}} - V$$

Diese Berechnungsweise bietet nun die Möglichkeit, die Nettowasserbewegungen im distalen Nephron unabhängig von den ebenfalls dort ablaufenden Austausch-, Sekretions- und Rückresorptionsvorgängen für Elektrolyte aus den Meßwerten für C_{osm} und V quantitativ in der Dimension von Volumina zu bestimmen

III.

Die Befunde der direkten Mikropunktion bzw. Katheterisierung aus dem distalen Nephron (WIRZ, 1955, 1956, GOTTSCHALK, 1958, ULLRICH, 1955, 1957-1958) haben in Bestätigung mehr indirekter Schlußfolgerungen aus Beobachtungen bei osmotischer Diurese (WESSON u. ANSLOW, 1952, LADD, 1952, BRODSKY u. RAPAPORT, 1951, BRODSKY, 1952) gezeigt, daß die osmotische Harnkonzentration nicht kontinuierlich und linear entlang dem distalen Tubulus variiert wird, wie man bisher annahm, sondern in Funktion und Lokalisation drei verschiedene Phasen voneinander abgetrennt werden müssen (Tab. I)

Tabelle I. Konzentratione Nierenleistungen bei Hydropenie

Phase	Lokalisation	Elektrolyt Wasserbewegung	Resultat	ADR
I	aufsteigender dicker Schenkel, Henle-Schleife	Na(Cl) Reabsorption im Überschuß zu Wasser	Hypotonizität	0
II	Distaler Tubulus	H ₂ O Rückdiffusion im Überschuß zu Na(Cl)	Isotonizität	+
III	Sammelrohre		Hypertonizität	?

Es erhebt sich damit die Frage, ob die tierexperimentellen Ergebnisse der Tubuluspunktionen mit den klinischen Befunden beim Menschen in Übereinstimmung stehen. Hierzu wäre zu fordern, daß die terminale, zur Hypertonizität führende Phase III der Harnkonzentrierung in den Sammelrohren durch ein maximal pro Minute in das hypertonische Nierenmark hinein zurückdiffundierendes, osmotisch freies Wasservolumen limitiert ist. Und zwar deshalb, weil auch der durch das Haarnadelgegenstromsystem der Henleschen Schleife im Nierenmark hypertonisch

aufgebaute Natriumpool welcher ja die Wasserrückdiffusion entlang eines osmotischen Gradienten aus den Sammelrohren erst ermöglicht begrenzt ist durch 1 den Ausmaß der im aufsteigenden Schleifenschenkel ablaufenden Natriumrückresorption und 2 durch den Natriumabtransport mit dem Markkreislauf

Daß nun tatsächlich beim Menschen die in Phase III aus den Sammelrohren in das Nierenmark zurückdiffundierende Wassermenge bei maximaler Beladung des distalen Nephrons durch eine osmotische Diurese (12,5% Mannitolinfusion) ein solches Maximum hat wurde etwa gleichzeitig mit der Entdeckung des Haarnadel gegenstromsystems wahrscheinlich gemacht (BRODsky 1952, WZGAY u. KALOW 1952, Loh, BRUN u. SMITH 1954). Und zwar ergab sich Übereinstimmung mit eigenen Untersuchungen gemeinsam mit ANASTASAKIS und LÖWEL (1959) beim Gesunden als maximaler Wert für die Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren in das Nierenmark 4–7 ml um 1,73 m² das sind 5,6% des gleichzeitig gemessenen Glomerulufiltrats. Trotz interindividueller Schwankungen bleibt dieser Wert nach Erreichen des Maximums ($T_{H_2O}^c$) von der Diuresegröße unabhängig konstant so daß ein streng isotonischer Diuresezuwachs resultiert. Die Konstanz der Meßwerte bei der Einzelperson zeigt daß auch die im Nierenmark hypertonisch gewirkte Natriummenge während der Untersuchung konstant bleibt. Der isotonische Diuresezuwachs nach Erreichen des Rückdiffusionsmaximums bedeutet einfach daß die mit weiterer Diuresesteigerung isotonisch aus dem distalen Tubulus (Phase II) in die Sammelrohre eintretende Flüssigkeit diese osmotisch unverändert von weiteren Nottwasserbewegungen durchströmt. Das Erreichen eines Maximums für die Wasserrückdiffusion und die ihm zugrundeliegende Limitierung des medullaren Natriumpools ist somit auch die Ursache dafür daß mit steigender osmotischer Diurese die osmotische Harnkonzentration asymptotisch zur Plasmaitonie abfällt wie zuerst E. FREY (1906) zeigte und wie sich unmittelbar aus folgender Umformung ableiten läßt

$$T_{H_2O} = \frac{L_{osm}}{P_{osm}} \quad |$$

$$\frac{L_{osm}}{I_{osm}} = 1 + \frac{T_{H_2O}^c}{I}$$

II

Mittels Bestimmung der maximalen Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren läßt sich während einer osmotischen Diurese

nun auch die Funktionseinschränkung der terminalen Harnkonzentrierung (Phase III) bei den verschiedensten Nephropathien quantifizieren und mit den übrigen Nierenfunktionsgrößen in Beziehung setzen wie dies zuerst an einigen Fällen von BALDWIN, BERMAN, HEINEMANN und SMITH (1955) gezeigt wurde. Dabei fanden wir diese maximale Wasserrückdiffusion in den meisten Fällen mit fortschreitendem Parenchymuntergang im Gegensatz zu den Beobachtungen von BALDWIN u. Mitarb. relativ starker reduziert als das Glomerulusfiltrat. Das weist auf den morphologischen Befund einer überwiegend an den Glomeruli und am proximalen Tubulus nachweisbaren Hypertrophie der übriggebliebenen Funktionseinheiten hin (OLIVER 1950). De hierdurch erheblich gesteigerte Filtratgröße im Einzelnephron läßt die Kapazität der distalen Konzentrierungsmechanismen

Phase II Störung mit volligem Ausfall des Adiuretineffektes auf den distalen Tubulus contortus bietet ja der zentrale und ebenso der hereditäre nephrogene Diabetes insipidus. Wegen der fehlenden Adiuretinwirkung wird im distalen Tubulus bei osmotischer Diurese dann nicht wie sonst die Isotonie wieder hergestellt sondern es tritt mit wachsender Diuresegeschwindigkeit ein immer größeres hypotonisches Flüssigkeitsvolumen in die Sammelrohre ein. Selbst wenn dort die passive Wasserrückdiffusion in das

Schwächung der Adiuretinwirkung auf die Phase II der Harnkonzentrierung im distalen Tubulus charakteristisch. Er findet sich nicht nur beim Diabetes insipidus sondern weiterhin auch bei zahlreichen jedoch nicht allen Patienten mit chronischer Pyelonephritis und bei allen bisher von uns untersuchten malignen Sklerosen die demnach eine echte tubuläre Funktionsstörung mit Refraktarität gegen ADH aufweisen. Der hypotonische Diuresezuwachs bewirkt daß sich die Harnkonzentration bei osmotischer Diurese nicht nähert sondern auf tische Diurese nach lichkeit auch isolierte Störungen der Phase II d. h. also eine Refraktarität des distalen Tubulus gegenüber Adiuretin von anderen

nicht adreteinbedingten Einschränkungen des Konzentrationsvermögens abzugrenzen was mit dem einfachen Durchversuch nicht möglich war

Auf die Bedeutung der Nierendurchblutung für die Diurese wurde bereits von Herrn Ocular eingegangen. Die entscheidende Voraussetzung für das Funktionieren des Harnadelgegenstromprinzips ist ja eine sehr geringe Durchblutung des Nierenmarks

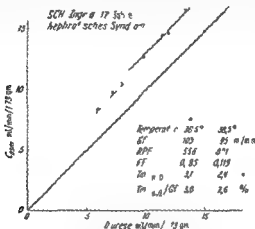


Abb. 1. Verringerung des maximalen Wassererückhaltens bei einer nur geringen (11,2 ml/min) (Tm_{H₂O}) infolge der 1:1 Nierendurchblutung bei Fieber nach Pyzifer — Patientin mit Nephrosches Syndrom

da nur so eine hypertomische Natriumanreicherung im Gewebe aufrechterhalten werden kann ohne daß das Natrium sofort mit dem Blut abtransportiert wird

Eine Steigerung der Nierenmarkdurchblutung mußte dagegen zum beschleunigten Natriumabtransport und damit zur Reduzierung des medullären Natriumpools führen. Da dessen Größe ausschlaggebend für die maximale Wassererückdiffusion aus den Sammelrohren ist wie wir vorher sahen mußte diese im Gefolge einer veränderten Nieren(mark)durchblutung ebenfalls abnehmen. Dies läßt sich tatsächlich in einigen Beispielen wahrscheinlich machen. Im Fieber nach Pyzifer nimmt die Nierendurchblutung erheblich zu, die maximal pro Minute aus den Sammelrohren heraus diffundierende Wassermenge (Tm_{H₂O}) wird jedoch bei gleichbleibendem Glomerulusfiltrat signifikant weniger (Abb. 1). Eine

Beteiligung der Markdurchblutung an der vorübergehend gesteigerten Gesamtdurchblutung reduziert offenbar infolge akut erhöhten Natriumabtransports die Menge des Natriumspeichers im Mark, der das Ausmaß der terminalen Harnkonzentrierung bestimmt. Die auf eine Herabsetzung der tubulären ADH Empfindlichkeit zurückgeführte Einschränkung des maximalen Konzentrationsvermögens nach Pyrogenen bzw. im Fieber, wie sie von BRANDT u. Mitarb. (1955) beobachtet wurde, und analog auch

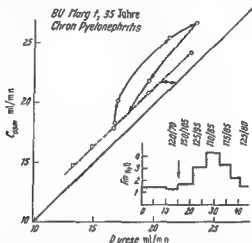


Abb 2 Akute Zunahme der maximalen Wasserrückdiffusion in Phase III (T_{H_2O}) im Rahmen einer generalisierten Vasokonstriktion nach rascher vasopressorischer Adiuretika-Injektion (1.5 SE i.v.) mit konstantem Glomerulusfiltrat und reduziertem Nierenplasmastrom

bei der Hypertension mit ihrer verkürzten Kreislaufzeit vorkommt

und Kollaps in der Regel gleichsinnig. Das Glomerulusfiltrat erfährt keine signifikanten Änderungen durch die Vasokonstriktion; dagegen nimmt die passive Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren vorübergehend um mehr als das Doppelte zu (Abb 2). Es muß also durch die Vasokonstriktion zu einer Vergrößerung der im Mark angereicherten Natriummenge gekommen

sein war auf eine vorübergehende Herabsetzung der Markdurchblutung und damit des zirkulatorischen Natriumtransportes hinweist. Weniger ausgeprägt wurden ähnliche Beobachtungen bei niedrigeren als o. weniger vasokonstriktorisch wirksamen Adreuretindosen auch von ZAK, BRUN u. SMITH (1954) beschrieben. Alle diese Befunde unterstreichen, daß die osmotische Konzentration des Endharns nicht nur von endokrinen Einflüssen, sondern des antidiuretischen Hormons bestimmt wird, sondern daß vor allem die terminale Harnkonzentrierung in den Sammelrohren von der Größe des medullären Natriumpools und damit von der intrarenalen Hämodynamik, besonders des Markkreislaufs, abhängt.

Als letzter der heute bekannten für die osmotische Harnkonzentration verantwortlichen Faktoren ist schließlich noch die Höhe der Harnstoffausscheidung zu nennen. Daß die maximale Harnkonzentration bei einer breiten Konstanz oder Harnstoffzufuhr ansteigt, ist schon länger bekannt (GAMBLE u. MITCHELL 1934, KELLOGG u. KOEHLER 1955, LINTZ u. MITCHELL 1957, RADFORD 1958, CRAWFORD u. MITCHELL 1959) und stellt ein weiteres Argument gegen die Annahme dar, daß die renale Konzentrationsvermögen durch einen fixen maximalen osmotischen U/P Quotienten bzw. approximativ durch das maximale spezifische Harngewicht charakterisiert werden kann. LEVINSKY u. BERLINER (1950) konnten wahrscheinlich machen, daß Harnstoff mit fortschreitender Harnkonzentrierung ähnlich wie Wasser passiv entlang eines Konzentrationsgradienten aus den Sammelrohren in das Nierenmark zurückdiffundiert. Dadurch erhöht Harnstoff die medulläre Gewebshyponatrität weiterhin und ermöglicht zusätzlich zum Natriumpool eine weitere Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren, ohne daß diese durch einen Anstieg der Natriumrückresorption im aufsteigenden Schlingenast kompensiert werden mußte.

VI

Abschließend bleibt zu fragen, ob in Analogie zur summativen Wasserbilanz des distalen Nephrons auch eine summative Bilanz der Elektrolytbewegungen beim Menschen möglich ist und weiterhin, ob sie uns Einblicke in die Wirkungsweise diuretischer oder endokriner Faktoren gestattet, soweit diese im distalen Nephron angreifen. Ebenso wie sich durch die summative Wasserbilanz nur die Nettowasserbewegungen im Überschuß zu Harnfixa erfassen lassen, ist auch eine summative Bilanz der Elektrolytbewegungen im distalen Nephron nur insoweit möglich, als Elektrolyte im Überschuß zu Wasser rückresorbiert werden. Das

Wassers bezeichnet

$$C_{H_2O} = V - C_{osm}$$

Sieht man von der unbewiesenen und unwahrscheinlichen Möglichkeit einer Wasserektion ab, dann kann dieses bei einer Wasserdiurese ausgeschiedene osmotisch freie Wasser nur das Ergebnis einer Elektrolyt bzw. Natriumrückresorption im Überschuß zu Wasser sein. Wenn diese Natriumrückresorption im gesamten distalen Nephron ein Maximum pro Minute hat, dann muß es bei maximaler Wasserdiurese auch ein Maximum für die Clearance des hierdurch gebildeten freien Wassers ($Tm^d_{H_2O}$) geben. Ein solches Maximum läßt sich nach den Untersuchungen von WESSON und ASLOW (1952) bei maximal hydratisierten Hund regelmäßig nachweisen. Dagegen gelang es uns beim Menschen nur in den wenigsten Fällen die Wasserdiurese so weit zu forcieren, daß die

anderer isotonischer Flüssigkeit aus dem proximalen Tubulus dem Endharn beigemischt. Dadurch wird der Harn trotz steigender Wasserdiurese osmotisch wieder konzentrierter, wobei sich seine Osmolalität asymptotisch von hypotonen Werten zur Isotonizität annähert. In den meisten Fällen wird jedoch nach unseren Beobachtungen beim Menschen durch eine Wasserdiurese im Gegensatz zur osmotischen Diurese kein genügend großes Flüssigkeitsvolumen, bzw. keine ausreichende Natriummenge in das distale Nephron eingeschleupmt, um hier zur Sättigung (Tm) der Natriumrückresorption zu führen.

Dagegen mußten endokrine oder pharmakologische Faktoren, welche die Natriumrückresorption isoliert im distalen Nephron hemmen, zu einer Reduzierung der dortigen maximalen Elektrolytrückresorptionskapazität und damit zur Verkleinerung der maximal osmotisch freizusetzenden Wassermenge ($Tm^d_{H_2O} = C_{H_2O}$) führen. Einen solchen ausschließlich distal tubularen Wirkungstyp haben wir bei den bisher untersuchten Diuretika aus der Gruppe der Hg-Präparate, Carboanhydrasemmer und der Chlorothiazinderivate nicht gefunden. Dagegen wäre er für echte kompetitive Aldosteronantagonisten wie z. B. Spirolakton zu postulieren, sofern Aldosteron ausschließlich im distalen Nephron wirkt (Abb. 3).

Ein nur oder überwiegend im proximalen Tubulus angreifender saluretischer Faktor mußte dagegen ebenso wie bei osmotischer Diurese zunächst zu vermehrtem Einstrom isotonischer Flüssigkeit in das distale Nephron führen. Im Unterschied zur osmotischen Diurese nach hypertonen Infusionen bliebe jedoch bei einer solchen postglomerular ausgelosten osmotischen Diurese durch Saluretica ein Anstieg der Serumosmolarität und damit eine

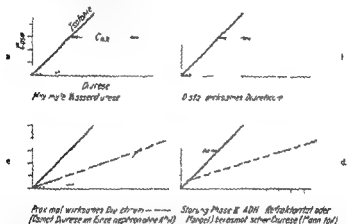


Abb. 3 Schema der Bildung osmotisch freien Wassers (C_{H_2O}) bzw. des Elektrolytzurückstroms im Tubulus zu Wasser entlang dem distalen Nephron (Phase I—III) unter verschiedenen Diuretica bzw. Diureseformen: a) maximale Wasserdiurese, b) distal tubulär wirksames Diureticum mit Reduzierung des maximalen Elektrolytzurückstroms im distalen Nephron, c) proximal wirksames Diureticum mit osmotischer Diurese im distalen Nephron, d) hypotonische Diureseerzeugung durch osmotische Diurese (Mannitol) bei Diabetes insipidus (Phase II Störung)

ADH Aktivierung aus. So gleicht das zu erwartende Bild dem Ausfall der den Endharn unter ADH Einfluß im distalen Tubulus contortus wieder isotonisch machenden Phase II = B durch Diabetes insipidus unter den Bedingungen der Mannitol-diurese. Das heißt es kommt mit steigender Diuresegeschwindigkeit zu einem hypotonischen Diuresezuwachs (Abb. 3c u. d). Als von uns mit der Methode einer forcierten Wasserdiurese unter suchten Diuretica (Salrgan, Diamox, Eudrix) entsprachen diesem Wirkungstyp einer überwiegend proximal ausgelosten Salurese mit hypotonischem Diuresezuwachs (Abb. 4).

Nun beginnt nach den Ergebnissen der direkten Tubuluspunktion die Bildung von osmotisch freiem Wasser (C_{H_2O}) durch

Elektrolytrückresorption im Überschuß zu Wasser im aufsteigenden dicken Teil der Henle'schen Schleife, ist also ausschließlich in das distale Nephron (Phase I–III) zu lokalisieren. Ein hypotonischer Diuresezuwachs bedeutet daher daß mit zunehmendem Einstrom isotonischer Flüssigkeit in den distalen Tubulus bzw mit wachsender Diuresegeschwindigkeit die Elektrolytrückresorption und d. h. ja die Natriumrückresorption im distalen Nephron immer mehr zunimmt. Da die medulläre Gewebshypertonizität während einer Wasserdiurese nach den Befunden von WIRZ und

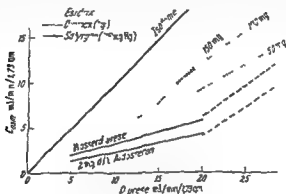


Abb 4 Unterschiedlicher Einfluß verschiedener Diuretica Typen auf den distal tubulären Anteil der Natriumrückresorption

blockiert, dann muß die Menge des pro Minute osmotisch freigesetzten Wassers (C_{H_2O}) abnehmen d. h. der Diuresiszuwachs wird weniger hypotonisch. Das läßt sich sehr gut am Beispiel des Hydrochlorothiazids (Esdrin) mit steigenden Dosen (50, 100 und 150 mg i. v.) bei gleichzeitiger forciertem Wasserdurese zeigen (Abb. 4). Je höher die Hydrochlorothiaziddosis um so weniger osmotisch freies Wasser wird mit steigender Diureseschwindigkeit durch die Natriumrückresorption noch gebildet d. h. um so stärker wird die distale Natriumrückresorption gehemmt. Nach 150 mg ist nur noch eine Restaktivität dieser distalen Natriumrückresorption wirksam so daß der Diuresezunachs schon bei niedrigen Harnzeitvolumina isotonisch wird. Der auf Grund ähnlicher Beobachtungen in einem mit Chlorothiazid behandelten Fall von LARSEN (1958) gezogene Schluß daß ein hypotonischer Diuresezuwachs bei Quecksilber und ein isotonischer Diuresezuwachs bei Chlorothiazid auf verschiedene tubuläre Angriffspunkte schließen lassen ist also insoweit berechtigt als die zunehmende Annäherung der Hypotonizität an eine Isotonizität des Diuresezuwachses mit gleichzeitiger Abnahme von C_{H_2O} für eine stärker werdende zusätzliche Einwirkung auf die distalen Natriumrückresorptionsmechanismen sprechen ohne damit jedoch etwas über das Ausmaß des proximal tubulären saluretischen Effektes auszusagen. Dagegen gestattet die hier angewandte Methodik zweifellos, Vergleiche für den distal tubulären Wirkungsanteil der verschiedenen Diuretika untereinander und für die Dosisabhängigkeit dieses distal tubulären Effektes anzustellen.

So kann der Versuch die aus den Tubuluspunktionsbefunden von WIRZ von ULLICH und von GOTTSCHALK hervorgegangenen neuen Einblicke in die Konzentrativen Nierenleistungen auch in der Klinik mit einer quantitativen Betrachtungsweise der Harnverdünnung und -konzentrierung in Beziehung zu setzen unterhin zu den Umständen eines Bildes führen das freilich in Zukunft noch ebenso sehr der Ergänzung wie der Berichtigung bedürfen wird.

Zusammenfassung

Der bisher allein zur Erfassung der tubulären Konzentrationsleistung benutzte Volhardische Wasser- und Konzentrationsversuch läßt keine Rückschlüsse auf spezielle tubuläre Leistungen und ihre Defekte zu. Wie die quantitative Beurteilung aller anderen tubulären Leistungsmaxima (T_m) ist auch diejenige der Konzentrativen Nierenleistungen nur in der Dimension eines Quantum d. h. eines Flüssigkeitszeitvolumens möglich wie sie der Bestimmung der osmolären Clearance (C_{osm}) und der Clearance des freien Wassers (C_{H_2O}) nach WELSH und AVOLLO zugrundeliegen. Diese bieten insbesondere im Hinblick auf die heutigen Kenntnisse über das Harnabgelagertrommsystem der Henleschen Schleife als Grundlage der

l'homme entre effets proximaux et distaux sur la réabsorption du sodium comme l'auteur le montre en utilisant divers types de diurétiques.

Literatur

- LALOWIN D B H J BERMAN H O HETHEMANN and H W SMITH
J Clin Invest 800 (1935) — BOCK A D u H J ARECKE Dtsch
Arch klin Med 204 499 (1937) — BRADFORD J R J Physiol 413
(1899) — BRANDT J L H D REARLY H ZWOFF L CASTLEMAN and
84 491 (1953) — BRODKEY
KY W A and S RAPOPORT
F H FOEL u S ANASTA
h Ges inn Med 65 204(1950)
CRAWFORD J D A P DEWEZ and J H PROBST Amer J Physiol
196 543 (1950)
FRISTEN F H C R KLFEMAN u PERSEL and A HENDRIK J Clin
Invest 36 633 (1957)
FREY F Pilgers Arch Physiol 112 71 (1906) FREY J
Urologia 6 461 (1952) FREY J J KIRCHPETER u H HEVINGO
107 (1954)
LES and E TITTHILL Amer
W and M MYLLE Science
DENKE and M MILLER I
J Physiol 149 433 (1953)
LADD M J Appl Physiol 4 602 (1922) — LANGE J H Ann N Y
Acad Sc 71 409 (1956) LEVINSKY u G and R W BERLIVER J
Clin Invest 34 741 (1959)
MARK R E Zschr exper Med 46 1 (1925) Naunyn Schmiedeberg's
Arch exper Path 127 143 (1925)
OLIVER J J Urol 63 373 (1950)
PLATT R Lancet 1951 1239 Brit Med J 1952 1 1313 1372 —
PLATT, R M H ROSCOE and H W SMITH Lin Sci 11 217 (1952)
RADFORD JR E P Fed Proc 17 127 (1958)
THURAT K u K BRAUER Zit K BRAUER Verh Dtsch Ges inn
Med 65 (1959) (im Druck)
ULLRICH K J Pilgers Arch Physiol 262 55 (1957) — ULLRICH
K J F O DRECKHART u K J JANUSCH Pilgers Arch Physiol
261 63 (1956) — ULLRICH K J F W EIGLER u G PAULINO Pilgers
Arch Physiol 267 491 (1954)
WALKER A M P A BOYT J OLIVER and M C MacDONELL Amer
J Med 1954 Apr 211 Walker u L G Meth Med Res 1952
SLOW JR Amer J Physiol
pharmacol acts 11 26 (1953)
J Clin Invest 33 1064 (1954)

Diskussion

KLEINSCHMIDT. In einer Abbildung ist ein spezifisches Gewicht von 1030 vermerkt. Das ist doch ein Wert, der sehr entfernt ist von jeder möglichen osmotischen Plasmakonzentration?

BUCHBORN: Das ist das maximale spezifische Gewicht im Volhard

HAAS (HAMBURG): Haben Sie die freie Wasser clearance oder die osmotische Clearance

BUCHBORN: In our hypertensive patients, we have not studied the free water clearance without or together with diuretics but the $T_m^{H_2O}$ value in osmotic diuresis only.

FREY: Bei welcher Größe der Wasserdiurese kommt es zur Zumischung einer osmotischen Diurese?

nach dieser Methode

BILHORN. Auch wir fanden daß Glomerulonephritis und Pyelonephritis nicht dadurch unterschieden sind daß die eine einen isotonischen und die andere einen hypotonischen Diuresezunachs bei osmotischer Mannitoldiurese zeigt. Wir haben durchaus auch Pyelonephritiden gesehen die diesen hypotonischen Diuresezunachs als Ausdruck einer Phase II Störung d. h. als Ausdruck einer herabgesetzten oder fehlenden Aduretinempfindlichkeit der distalen Tubuli contorti nicht aufwiesen. Auch BALDWIN, BERMAN, HEINZMAN und SMITH beschreiben Arbeit zwei Fälle ~ ~ ~ ~ ~
insuffizienz nach ~ ~ ~ ~ ~
nephritis ohne die ~ ~ ~ ~ ~
methodische Fehle

Ähnlich hat später J. (WILT) in einem Abzuge zu dieser Frage die Vermutung geäußert daß rasche Änderungen der ~ ~ ~ ~ ~ während des ~ ~ ~

einen
Σ
Mann
insip
h

Diurese
nur d
sensib
liles
tiver e
der in
festiert
bis
log

Ne
ma

~ ~ ~ ~ ~ versial mehr

¹ Jale J. biol Med 29 293 (1936)

² Klin Wochr 37 347 (1959)

monatiger Beobachtung viermal erheben können, ohne daß Vorbehandlung mit metabolischer Alkalose oder Acidose ihn grundsätzlich beeinflusste

REUMI Bei einseitiger Pyelonephritis haben Sie das nie gemacht?

BUCHBORN Nein aber das wäre sicher besonders instruktiv

SCHWIEGH Kann man nun nach diesen Untersuchungen die Lokalisation der Schädigung im distalen Nephron wirklich erfassen?

BUCHBORN Die Einschränkung der maximalen Wasserruckdiffusion über die Isotonizität hinaus, die ja den Endharn erst hypertonsch macht kann nach allem was auch Herr ULLMANN heute vorgetragen hat nur in die Sammelrohre lokalisiert werden Das bedeutet allerdings nicht daß damit eine Schädigung der die Sammelrohre auskleidenden Zellen verbunden sein muß zumal es sich ja bei der terminalen Harnkonzentrierung nicht um einen aktiven Wassertransport handelt Vielmehr liegt der Einschränkung der Phase III Funktion aller Wahrscheinlichkeit nach eine Veränderung der präterminalen Gewebshypertonizität im Nierenmark zugrunde wie sie vom Haarnadelgegenstromsystem aufgebaut wird denn die Größe des von diesem gespeicherten Natriumpool ist ja ausschlaggebend für das Ausmaß der Wasserruckdiffusion aus den Sammelrohren Die medulläre Natrium anreicherung durch das Haarnadelgegenstromsystem mit seiner Natriumpumpe im aufsteigenden dicken Schleifenchenkel muß also vor allem beeinträchtigt sein

SCHWIEGH Die Störung konnte also anatomisch noch höher im distalen Nephron sitzen als in den Sammelrohren und z. B. auch eine Durchblutungsstörung sein?

BUCHBORN Ja welcher Natur diese Schädigung ist läßt sich im Einzelfall zumal ohne dioptischen Befund zunächst nicht sagen

SCHWIEGH Man kann also nur sagen die Endharnkonzentrierung ist gestört ohne daß dies an den Sammelrohren zu liegen braucht — wahrscheinlich liegt es nicht an ihnen — sondern es liegt daran, daß der medulläre Natriumpool durch das Haarnadelgegenstromprinzip nicht richtig erzeugt wird

BUCHBORN Ja, es gibt drei Möglichkeiten Daß die Zunahme der Nieren(mark)durchblutung zu einer reduzierten Kapazität der Wasserruckdiffusion aus den Sammelrohren vermutlich infolge beschleunigten Natriumabtransports mit dem Markkreislauf führt wurde am Beispiel des Fiebers gezeigt Die zweite Möglichkeit wären Verbenbildungen im Nierenmark mit Reduzierung der medullären Gewebsmasse in welcher Natrium hypertonsch eingelagert werden kann Als dritte Möglichkeit muß man doch sehr die kompensatorische Hypertrophie der Glomeruli und proximalen Tubuli ins Auge fassen Sie führt im Einzelnephron bei praktisch unverändert gebliebener Größe und Kapazität der Haarnadel in der Henleschen Schleife zum Einstrom eines wesentlich größeren Flüssigkeitsvolumens in das distale Nephron als beim Gesunden und bewirkt damit eine scheinbare aus der veränderten Relation zwischen glomerulärer bzw. proximaler und distaler Funktionskapazität resultierende relative Einschränkung der konzentrativen Nierenleistung im Nierenmark und damit auch der Phase III

SCHWIEGH Die Ursache für eine Störung in der Phase I und der Phase III kann also bei der Schrumpfniere mit Verengung der Glomeruli und kompensatorischen Hypertrophie der restierenden Nephren möglicherweise sogar höher proximal liegen

BECHBORN. Ich glaube auch daß die wesentliche Bedeutung dieser Untersuchungsmethodik und Berechnungsweise nicht so sehr in der Erkennung von Störungen der Phase III liegt als vielmehr in der erstmals gegebenen Möglichkeit eine isolierte Störung der tubulären Endorgan sensibilität gegenüber Adrenalin in Phase II der Harnkonzentrierung zu diagnostizieren. Früher wurden ja die meisten Fälle von renal bedingter Hypo- und Isosthenurie generell auf eine tubuläre Zellschädigung mit mangelhaftem Ansprechen der distalen Tubuluszellen auf ADH bezogen, was sicher unzutreffend ist. Ich habe 3 Fälle beobachtet, die sich durch eine isolierte Störung der Phase II auszeichnen. In 2 Fällen war die Störung mit einer mangelhaften Adrenalinwirkung verbunden, in 1 Fall war sie von anderen Symptomen abzutrennen.

SCHWIEGH. Damit wären wir bei der ADH Wirkung. Das ADH war

BECHBORN. Bei Zusatz eines hinsichtlich durchscheinender ADH Dosen zur Mannitolinfusion (1 mg/kg) haben wir keinen Einfluß des ADH auf die Größe der maximalen Wasserrückdiffusion ($Tm^w_{H_2O}$) gesehen aus

gleich der osmotischen Drucke zwischen Sammelrohrflüssigkeit und Interstitium scheint an der Papillenspitze erreicht zu sein.

rückzuführen ist, kann das folgende sein:

HEINTZ: Wenn ich richtig verstanden habe, ist die Konzentrationschwäche der chronischen Niereninsuffizienz auf eine Überlastung der Tubuli bei Hyperfunktion der erhaltenen Glomerula zurückzuführen, und eine Schädigung des Tubulusepithels ist dabei von geringer oder gar keiner Bedeutung.

BUCHBORN: Ja, auf eine osmotische Diurese in den übriggebliebenen Einzelnephronen.

HEINTZ: Das kann aber nur für die chronische Niereninsuffizienz gelten, denn bei der akuten Niereninsuffizienz durch eine akute Nephrose liegen die morphologischen und funktionellen Verhältnisse wohl etwas anders.

BUCHBORN: Ich möchte diese Erklärung auch nur auf die chronischen Niereninsuffizienzen beziehen.

HEINTZ: Das ist eine interessante Frage.

zu einem Ansprechen

BUCHBORN: Hierbei handelt es sich um eine Frage, die sich auf die echten distal tubulären Nephrosen bezieht, deren auslösende Faktoren untersucht, auch ist eine ausreichend große Menge an Material erforderlich.

osmotischer Diurese

HUNGERLAND: Wenn Sie sagen, daß die Natriumkonzentration im Interstitium ansteigt, so stellt sich die Frage, ob die Natriumkonzentration in der extracellulären Flüssigkeit allein oder auch in den Zellen ansteigt.

BUCHBORN: Ja, ich glaube, das wäre eine Frage, die am ehesten Herr ULLRICH und Herr WIPZ beantworten könnten.

ULLRICH: Zum größten Teil im extracellulären Raum, aber auch in den Zellen.

HUNGERLAND: Haben Sie eine Vorstellung von der Größenordnung?

ILLICH Die intracelluläre Natriumkonzentration in der Nierenrinde ist etwa 55 mmolar

SCHWIFER Wenn sich der Natriumpool im Nierenmark ändert was ja auch durch Veränderung der Austauschvorgänge zwischen Natrium und

das Natriumpool denkbar

HUGOERLAND Soll das heißen daß sich die H^+ Ionenkonzentration sowohl in der Zelle als auch in der extracellulären Flüssigkeit ändert?

ILLICH Ja Es dürfte sowohl der extracelluläre wie der intra

im Nierenvenenblut sind

Über die Größe des CO_2 Druckes im Urin bei Wasserdiurese kann vielleicht Herr OCHS etwas sagen

OCHS Sie gleicht sich der des Plasmas und Nierenvenenbluts an. Sonst ist sie im alkalischen Harn hoch und im sauren Harn praktisch gleich dem CO_2 Gehalt im Nierenblut

HUGOERLAND Das pH des Harns nähert sich im allgemeinen bei jeder stärkeren Diurese etwa dem Wert?

SCHWADT Ja der Harn nähert sich dann etwa dem Blut pH

nach weiter proximal absteigt

II " " " "

Permeabilität Oberfläche Potenzahl oder Diffusionskonstanten usw bestimmte in beiden Richtungen ablaufende Wasserflux per Diffusion keine quantitative Limitierung aufweist. Der durch den osmotischen Grad enten zwischen Sammelrohr und Nierenmark bedingte als Tm^*H_2O bestimmte Nettowasserflux in das Nierenmark hinein findet aber seine Limitierung in der Aufhebung dieses Gradienten bei Konzentrationsgleichheit zwischen Nierenmark (an der Papillenspitze) und Endharn. Dieser Nettoflux von *osmotisch freiem* Wasser ist also durch die Größe des medullaren Natrium pools limitiert und hat daher wie dieser ein echtes Maximum.

WIRZ: Ja, aber doch nicht in dem Sinne, daß im distalen Tubulus oder im Sammelrohr der Transport des Wassers limitiert wäre. Das könnte man sich nur vorstellen bei einem aktiven Transport, der auf einer chemischen Reaktion oder auf einem Carrier System beruht.

BUCHSBAUM: Dem stimme ich vollkommen zu. Die Wasserrückflusion ist zweifellos kein aktiver Transport. Immerhin liegt ihr mit dem Aufbau eines hypertonen Natriumpools im Nierenmark ein solcher aktiver Transportvorgang (für Na^+) im aufsteigenden Schleifenschenkel zu Grunde, wie Sie gezeigt haben. Ich würde deshalb die Beibehaltung der Bezeichnung Tm^*H_2O für zweckmäßig halten, zumal ja Tm ursprünglich nicht Transportmaximum sondern *tubular mass* bedeutet, also die Limitierung einer Stoffbewegung in der Dimension eines gewöhnlichen Quantum intendiert.

Ionenverteilung und Zellwassergehalt

Experimentelle und klinische Untersuchungen an Erythrocyten

Von

G. RITZLER und H. v. BUBOFF

Die Ausscheidung oder Retention von Wasser und Festsubstanzen durch die Niere ist ein Teil der allgemeinen Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz des Organismus. Zwischen Zufuhr und Ausscheidung dieser Stoffe ist aber die Gesamtheit des lebenden Organismus eingeordnet. Es hat sich für unsere physiologische und klinische Betrachtung als zweckmäßig erwiesen, den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel des Menschen vereinfachend als zweiphasiges Flüssigkeitssystem von Zellen und extracellulärer Flüssigkeit zusammen mit den wichtigsten Bilanzorganen Darmtrakt und Niere aufzufassen. Diese Organe sind über das Wasser- und Elektrolytgleichgewicht des Organismus in engster Verbindung. Die Niere ist das Organ, das die Wasser- und Elektrolytbilanz des Organismus am besten reguliert. Die Niere ist das Organ, das die Wasser- und Elektrolytbilanz des Organismus am besten reguliert.

Abgesehen von Untersuchungen über die Nierenfunktion beruhen unsere physiologischen und klinischen Kenntnisse über den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel des Menschen im wesentlichen auf der Messung von Konzentrationsänderungen im Blute und im extracellulären Raum. Der extracelluläre Flüssigkeitsraum umfaßt aber nur einen geringen Teil des Körperwassers, nämlich etwa 17 Gewichtsprozent oder rund 17 Prozent des Körpergewichts.

Anteil also 38% des Körpergewichts. Die Zellen befinden sich im Zellinneren (ELKINTOV u. DUBOWSKI 1925). Dies wirkt sich so aus, daß die Masse unseres Wassers, Salz- und Pufferbestandes im Zellinneren größer ist als im Extrazellraum.

ungenügend die Stoffwechselsituation zu charakterisieren. So gibt es bekanntlich Kaliummangelzustände mit normalem Serumkalium. Hyponatriämie mit erhöhtem Zellnatrium z. B. bei

schwer dekompenzierten Herzkranken. Bereits eine geringe Mehrausscheidung von Natrium durch die Niere mußte ohne die bedeutungsvolle Wechselwirkung von Zellen und extracellulärer Flüssigkeit zu einer rapiden Verarmung des extracellulären Natriumbestandes und damit zu schwerwiegenden Störungen führen. Auch mußten größere Schwankungen der äußeren Flüssigkeitsbilanz ohne Beteiligung der intracellulären Flüssigkeitsbestände an der allgemeinen Volumenregulation starke Veränderungen in der extracellulären Flüssigkeit hervorrufen.

In immer stärkerem Maße tritt daher die Notwendigkeit hervor, Wasser- und Elektrolytbewegungen nicht nur vom extracellulären Flüssigkeitsraum und von der Nierenfunktion her zu sehen, sondern die intracellulären Abläufe von Körperzellen mit einzubeziehen.

Zellen sind proteinhaltige Flüssigkeitsphasen, die von einer lipoidreichen porendurchsetzten und elektrisch geladenen Gitterstruktur allseitig umschlossen sind. Selbst dieses stark vereinfachte Bild führt bereits zu sehr komplizierten physikochemischen Beziehungen der Permeabilität von Wasser und Teilchen. Dazu kommen noch die stoffwechselabhängigen, also aktiven Transportvorgänge durch die Zellmembranen, die für diese Fragen von größter Bedeutung sind.

Die Bearbeitung der Frage, wie nun die Nierenfunktion mit dem übrigen Wasser- und Elektrolytstoffwechsel im Organismus verknüpft ist, kann also nur an Zellen erfolgen. Die Untersuchung von intracellulären Veränderungen stößt aber beim Menschen auf große Schwierigkeiten. So ist die Möglichkeit, Gewebe zu entnehmen und zu untersuchen, sehr beschränkt oder technisch gar nicht möglich. Zudem wird die Genauigkeit der Gewebsanalyse durch den schwer bestimmbar extracellulären Gewebsteil beeinträchtigt. Ein weiteres Hilfsmittel sind bekanntlich Bilanzuntersuchungen zusammen mit Verteilungsmessungen von gewissen Indicatorsubstanzen, z. B. Inulin oder Chlorid, auch diese Methode liefert nur über längere Zeitperioden brauchbare Resultate und nur dann, wenn die Veränderungen groß genug sind (ELKINTON u. DANOWSKI 1955, EGLEYTON 1951, WOLF u. McDOWELL 1954).

Unsere Versuche haben sich darauf gerichtet, ob nicht die rote Blutzelle ein geeignetes Zellmodell abgibt, um diese elementaren Vorgänge der Flüssigkeit- und Stoffverteilung am Menschen zu studieren. Dieses Vorgehen hat den großen Vorteil der genügend genauen Bestimmbarkeit der in der Blutprobe vorhandenen extracellulären Plasmamenge, des sog. Plasmafehlers, und der wiederholten Entnahmemöglichkeit.

Den Zellphysiologen dient der Erythrocyt schon lange als Modell \equiv II zum Studium des Membrandurchgangs von Gasen, Nichtelektrolyten und Ionen oder für Untersuchungen osmotischer Wasserbewegungen. Es sei hier nur auf die grundlegenden Arbeiten von VAN SLYKE (1923), ROUGHTON (1954), SOLOMON (1952) und WILBRANDT (1955) hingewiesen. In großer Zahl haben in neuester Zeit angloamerikanische Untersucher die Erythrocytenanalyse bei klinischen Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels verwendet (DARROW 1945, NICHOLS u. NICHOLS 1953, STREETEN u. THORN 1957).

Die roten Blutzellen verhalten sich in bezug auf ihre Wasser- und Ionenverteilung ganz ähnlich wie andere Körperzellen; hier wie dort handelt es sich um wasserpermeable, ionenselektive Zellmembranen, an denen ein aktiver Ionentransport stattfindet. Dieser Ionenumsatz führt zur Ausbildung eines jeweils verschieden großen Membranpotentials. Für das Ausmaß dieser aktiven Ionen

Ionenfluß durch die Zellmembran (MAIZELS 1954, URSINO 1954). Die Normalwerte von Wassergehalt und Ionenkonzentration in Erythrocyten sind ähnlich denjenigen wie wir sie auch an anderen Zellen, ja sogar an Zellen anderer Species feststellen.

Tabelle 1

	intracellulär	extracellulär
Natrium mval/l	16.4 \pm 0.30	140
Kalium mval/l	81.1 \pm 0.96	4.2
Na/K	0.03 \pm 0.0087	33.4
Chlorid mval/l	49—63	100—112
Cl/Cl _o (pro 1 Zellwasser)	0.69—0.86	
Wasser Gew. %	65.7 \pm 0.17	93.1
pH _{intracell.}	7.22—7.32	7.34—7.41
pH _o — pH _i	0.10—0.14	

Charakteristisch ist eine gegenüber der extracellulären Flüssigkeit niedrige Natriumkonzentration und eine hohe Kaliumkonzentration. Der Na/K Quotient der Extracellulärflüssigkeit ist daher rund 160mal größer als derjenige der Zelle (Tab. I). Der mit

Hilfe von Ionen bestimmte Plasmafehler beträgt im untersuchten Sedimentabschnitt $2,28 \text{ Vol } \% \pm 0,44$ Zum Methodischen s bei RIECKER u v BUBNOFF (1958, 1959 b), v BUBNOFF u RIECKER (1959 a)

Wasser- und Ionenverteilung und Osmoregulation. Die ursprüngliche Vorstellung von Wasser- und Ionenverschiebungen zwischen Zellen und Außenmedium ging von der Eigenschaft der Semipermeabilität der Zellmembran aus. Die Versuche mit Isotopen haben aber gezeigt, daß in den Zellmembranen ein ständiger Ionendurchgang stattfindet. Die Zellen stellen also keineswegs ideale Osmometer dar. Es soll nun im Folgenden gezeigt werden, wie verschiedenartig sich eine Erhöhung der Serumosmolarität auf den Zellwasser- und Ionengehalt auswirken kann, je nachdem, auf welche Weise die Serumosmolarität verändert wird.

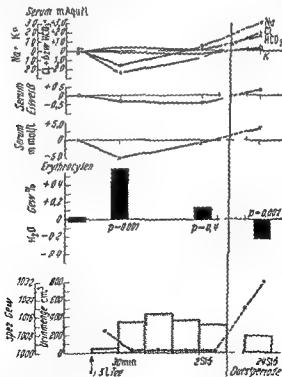


Abb. 1 Wasser- und Ionengehalt von Erythrocyten im Vergleich zu den Veränderungen im extracellulären Flüssigkeitsserum vor und nach oralem Wasserloß und in der anschließenden Durstperiode (Mittelwerte aus 11 Versuchen) (Aus RIECKER 1957)

Ein bekanntes Beispiel ist die einfache Wasserbelastung nach VOLHARD (Abb 1). Bereits wenige Minuten nach Trinken einer größeren Flüssigkeitsmenge sinkt die osmotische Konzentration in den

Plasmat

Diese

einer

Osmometerfunktion. Umgekehrt beim Durstzustand. Auch hier verhalten sich Serumosmolarität und Zellwassergehalt umgekehrt proportional bzw. die Wasserkonzentrationen in beiden Phasen proportional. Das gleiche gilt für pathologische Dehydrationszustände z. B. beim Diabetes insipidus. Praktisch bedeutet das Funktionieren dieses einfachen Mechanismus zwischen Zellen und Außenmedium, daß jeder Wasserverlust des recht kleinen Extracellularraumes z. B. durch Schwitzen, Erbrechen, Diurese usw. sofort durch Wasserverschiebungen aus dem großen Zellwasserdepot gedampft wird und umgekehrt. Es handelt sich also um die primitivste Form einer Volumenregulation zwischen beiden Flüssigkeitsphasen.

Sehr wichtig ist aber der Befund, daß auch bei der einfachen Wasserbelastung reine Wasserverschiebungen ohne gleichzeitige Natrium-Kaliumveränderungen der Zelle praktisch nie anzutreffen sind, was die Deutung enorm kompliziert und zu dem hinführt

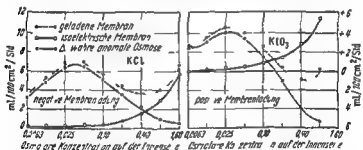


Abb 2 Osmotische Wasserverschiebungen durch eine geladene und ungeladene Oxyhämoglobinkolloidmembran. Auftreten einer anomalen Osmose an der geladenen Membran $\epsilon_a = 2:1$ (nach SOLLNER 1965)

was man eine „anomale Osmose“ nennt. Dieser Vorgang sei anhand einer Abbildung von SOLLNER u. a. (1965) erläutert (Abb 2). Hier ist an einer künstlichen und ungeladenen Membran die normale Beziehung zwischen osmolarer Konzentrationsänderung und osmotischem Wasserdurchtritt durch die Membran

aufgezeichnet. Die Kurve verläuft mehr oder weniger streng nach dem van't Hoff'schen Gesetz ($p \cdot v = \text{const}$), wonach sich Druck und Volumen eines idealen Osmometers reziprok verhalten. Ist die Membran aber negativ oder positiv geladen, so treten jetzt viel stärkere Wasserverschiebungen auf, als dies nach der Osmometerregel zu erwarten wäre. Treten überproportionale Wasserbewegungen auf, so spricht man von einer positiv anomalen Osmose, und umgekehrt von einer negativ anomalen Osmose. Wie man aus der Abbildung erkennt, beträgt der Wasserdurchtritt an der geladenen Membran mengenmäßig ein Vielfaches von demjenigen an der ungeladenen, ideal semipermeablen Membran.

Mit dem Vorgang der anomalen Osmose müssen wir praktisch an allen biologischen Membranen rechnen und zwar um so mehr, je höherwertig die beteiligten Ionen sind. Es handelt sich dabei um eine Art Elektroosmose in der geladenen Membranpore. Der Vorgang ist zwar passager, hat aber deswegen eine Bedeutung, weil hier selbst bei kleinen osmotischen Druckdifferenzen beträchtliche Wasserverschiebungen verursacht werden. So lassen sich nach einem Beispiel von SOLLNER ¹ & (1955) mit isosmotischen, 0,4 osmolaren Lösungen verschiedener Elektrolyte an selektiven Kolloidummembranen anomal osmotische Flüssigkeitsverschiebungen in der Größenordnung von 8–30 cm³/100 cm²/h erreichen. Dies ist ein Mehrfaches der normalen intestinalen Wasserresorption. Auch für die Wasserrückresorption in der Niere könnten solche physikochemischen Mechanismen eine Rolle spielen. Hierüber ist aber noch wenig bekannt.

Für das Zustandekommen einer anomalen Osmose muß man

einander verschieden groß. Hierdurch entstehen dann an den Porenöffnungen verschieden große elektromotorische Kräfte (E^+ und e^+). Diese erzeugen wiederum entlang ihrem elektrischen Feld eine Teilchenwanderung, z. B. von Natriumionen. Die Wanderung des Wasser mit positiv anomale

Osmose erzeugt eine entgegengesetzt gerichtete Teilchenbewegung, reduziert hingegen den normalen osmotischen Wasserdurchtritt, ist also sinngemäß eine negativ anomale Osmose. Wie schon angedeutet, muß dieser Mechanismus vor allem bei akuten Veränderungen der osmolaren Konzentrationen entlang der

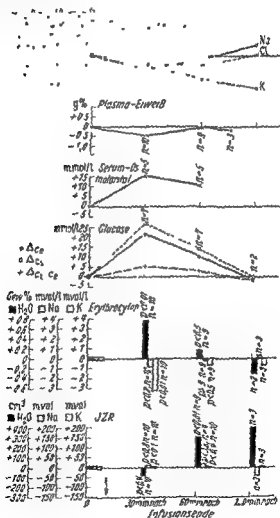
Zellmembrinen in Betracht gezogen werden. Zum Mechanismus s. a. bei SCHLOGL (1935).

Eine weitere eingreifende Modifizierung erfährt die Osmometerfunktion von Zellen dann, wenn ein aktiver Stofftransport durch die Zellmembran hinzu kommt. Hier gibt uns der klassische Versuch von VERVEY aus dem Jahre 1948 ein treffendes Beispiel. VERVEY injizierte in die A. crotalis von Hunden hypertonische Kochsalz- und Glucoselosungen. Beide Lösungen erzeugten den gleichen osmolaren Anstieg im Blut. In beiden Fällen hatte diese schnelle Erhöhung der extracellulären Osmolarität eine rapide Reduktion der Harnausscheidung zur Folge. VERVEY erklärte diese Reaktion mit einer Reizung von Osmorezeptoren und nach folgender Ausschüttung von antidiuretischem Hormon. Ganz unterschiedlich dazu verläuft aber die Reaktion, wenn die Serumosmolarität langsam und anhaltend erhöht wurde. Mit der hypertonischen Kochsalzlösung tritt zwar der gleiche Effekt wie bei schneller Injektion ein, mit Glucose ändert sich dagegen die Diurese nicht, obwohl auch hierbei die extracelluläre Osmolarität

aber das Osmometer in beiden Fällen die gleiche Veränderung erleiden.

Wir haben nun die gleiche Versuchsanordnung gewählt und die zellularen Veränderungen an unserem Modell der roten Blutzelle untersucht (Abb. 3). Erhöhen wir durch Injektion einer hypertonischen Glucoselösung die Serumosmolarität, so nimmt der Wassergehalt der Zellen ganz entgegen der Erwartung deutlich zu. Dies ist darauf zurückzuführen, daß Glucose in den Zellraum eintritt und zwar verhältnismäßig mehr als dem extracellulären Konzentrationszuwachs entspricht, d. h. die Glucosekonzentrationsdifferenz von innen nach außen nimmt zu. Dieser

worden ist. Zur Kinetik des Glucosedurchtritts durch die Zellmembran s. b. LEFEVRE (1954), WILBRANDT (1954); ROSENBERG und WILBRANDT (1957)



Mit Hilfe der Chloridverteilung nach dem Vorgehen von ELKINTON und DANOWSKI (1955) haben wir gleichzeitig diese Wasserverschiebungen auch im gewissen Intracellularraum des Organismus feststellen können. Die beobachteten Veränderungen sind groß genug um mit dieser recht groben Methode Aussagen zuzulassen. Man erkennt weiter daß der Wasser und Glucose eintritt in die Zellen hier etwas langsamer erfolgt im Vergleich zu den Erythrocyten. Daher bewirkt die erhöhte Osmolarität der extracellulären Flüssigkeit zunächst eine vorübergehende Zelldehydratation. Diese Phase ist mit der schnellen Glucoseinjektion von VERNEY vergleichbar. Der hypothetische Osmoreceptor von VERNEY steht also nur kurz unter dem Einfluß der durch Glucose erhöhten Serumosmolarität und zwar so lange bis der aktive Glucosetransport einsetzt der die Zellosmolarität erhöht und damit dem errichteten Konzentrationsgradienten entgegenwirkt. Einzelheiten s. b. RILCKER und v. BUBKOFF (1959a).

Erhöhen wir aber die Serumosmolarität mit Stoffen die nicht oder viel langsamer als Glucose in die Zellen eindringen wie z. B. mit Natriumionen so tritt mit Ansteigen der Serumosmolarität eine Dehydratation der Zellen ein. Erst im Laufe von Stunden dringt auch Natrium bis zum vollständigen Verteilungsgleichgewicht in den Intracellularraum des Organismus ein wie EGGLETON (1953) und WOLF u. McDOWELL (1954) aus Bilanzversuchen schließen. Auch wir kamen mit der Berechnung der Chloridverteilung zu diesem Ergebnis.

Wir müssen aus diesen Versuchen schließen daß Wasserverschiebungen zwischen Zellen und Extracellularflüssigkeit nicht nur durch das Osmometerverhalten sondern auch durch die Vorgänge bei der anomalen Osmose in Abhängigkeit von der Membranladung und durch Teilchentransporte durch die Zellmembran hervorgerufen werden. Dies bedeutet aber daß die Serumosmolarität nur unter ganz bestimmten Bedingungen allein oder überwiegend das osmotisch wirkende Druckgefälle bestimmt. Dies gilt für Körperzellen im allgemeinen muß aber auch für gewisse Receptorzellen angenommen werden.

Faktoren, die den cellularen Natrium- und Kaliumgehalt beeinflussen. Auch der Kationengehalt der Zellen ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Bekanntlich sind Zellmembranen

aktiven Ionentransport gestört und hierdurch im Ungleichgewicht gehalten. Ausdruck dieser ungleichen Ionen- und damit Ladungsverteilung ist das Membranpotential E . Beim Erythrocyten läßt sich ein Biopotential von rund 10 mV errechnen wie MARSDEN u. Mitarb. (1958) neuerdings auch durch direkte Punktion nachweisen konnten. Der Ionenfluß an der Erythrocytenmembran beträgt nach SOLOMON (1952) für Natrium rund 30 mval/l/h und für Kalium rund 20 mval/l/h. Am Muskel und Nerven betragen die Umsetzungen dieser Ionen das Mehrhundertfache. Dementsprechend beträgt dort das Membranpotential 80–150 mV. Potentialbestimmend ist am Erythrocyten außerdem noch die hohe Anionenpermeabilität, wie man sie an anderen Zellen in diesem Grade nicht kennt. Trotzdem sind die Natrium- und Kaliumkonzentrationen beim Menschen in den Erythrocyten ähnlich denjenigen in den anderen Körperzellen, was für unsere Untersuchungen besonders wichtig ist.

Erst durch diesen aktiven Natrium-Kaliumtransport wird die charakteristische Ionenzusammensetzung der Zelle aufrecht erhalten. Es hat sich eingebürgert, den intracellulären Na/K-Quotienten als ein Resultat dieses Fließgleichgewichtes zu verwenden.

energie liefernden Prozesse führen und damit den Ionentransport hemmen, verändern auch den Na/K-Quotienten. Hierher gehört beispielsweise die Kühlung der Zellen, die Vergiftung mit Monojodessigsäure oder Dinitrophenol und der Effekt cytotatischer Substanzen, wie sie in der Klinik angewendet werden. Unter solchen Einwirkungen steigt der Na/K-Quotient an, d. h. die Zelle nähert sich wieder dem physikochemischen Gleichgewichtszustand. Der Na/K-Quotient hat sich in solchen Fällen als eine sehr empfindliche Anzeige der Zellstoffwechselstörung erwiesen. Die Folge der blockierten Natriumpumpe bedeutet weiter eine Störung des sekundären Wassertransportes. Dann überwiegt der Donnan-Druck und der Zellwasser gehalt nimmt zu. Hierdurch erklärt sich die bekannte Schwellung absterbender oder vergifteter Zellen.

Daneben sind auch Änderungen der H^+ -Ionenkonzentration

minderung des Zellkaliumgehaltes auch bei noch normalem

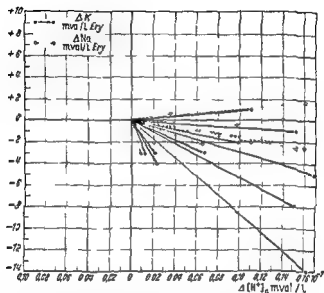


Abb 4 Veränderungen des Natrium- und Kaliumgehalts der Erythrocyten in Abhängigkeit von der Wasserionenkonzentration bei experimenteller in tabella her A. Idose

Volumenregulation Ausgehend von der Pathogenese des kardialen Ödems haben sich in den letzten Jahren verschiedene Arbeitsgruppen unserer Klinik mit dem Problem der sog. Volumenregulation beschäftigt. Die Gesamtflüssigkeit des Körpers setzt sich aus der intracellulären, interstitiellen und intravasculären

bedeutung hat. Die Einbeziehung der interstitiellen Flüssigkeit in die Volumenregulation, also der Versuch, die gesamte extracelluläre Flüssigkeit als Parameter für eine Volumenregulation zu betrachten, wie dies BARTTER (1958) getan hat, führt nicht zu brauchbaren Resultaten. SCHWIEGOK (1959) betrachtet den

interstitiellen Raum lediglich als ein „Überlaufgefäß“ und Flüssigkeitsdepot des Blutkreislaufs

Es war schon lange bekannt, daß eine Verkleinerung der Blutmenge in den unteren Extremitäten und in der Klinik die Ascitespunktion

Diese Veränderungen der Wasser- und Natriumausscheidung können durch vorherige Bandagierung der Extremitäten, durch Eintauchen des Körpers in Wasser oder durch Blut bzw. Flüssigkeitsinfusionen verhindert oder abgeschwächt werden (Literaturübersicht bei SCHWIEGK, 1959). Die renale Wasserretention folgt im allgemeinen einer renalen Natriumretention. Nach den Untersuchungen von VERNEY (1948) und nach den direkten Adiuretinbestimmungen im Plasma beim Menschen durch BUCHBORN (1957) wird nämlich die Adiuretinproduktion durch die effektive Serumosmolarität bestimmt. Die Natriumchlorid-Retention führt über einen Anstieg der Serumosmolarität zu einer gesteigerten Adiuretinproduktion und damit zur Wasserretention.

In den letzten Jahren ist nun vielfach gezeigt worden, daß diese volumenbedingte NaCl- und Wasserretention der Niere weniger über eine verkleinerte Filtrationsgröße der Niere zu erklären ist, als vielmehr durch eine vermehrte aktive Rückresorption am Nierentubulus. Dieser Vorgang ist mit der Aldosteronproduktion eng korreliert. Dies gilt für den Aderlaß (FINE, MEISELAS und AUERBACH, 1956; WOLFF, KOCZOREK und BUCHBORN, 1957).

..

..

die Volumenverminderung beim chronischen Salzzug (BARTTER u. Mitarb. 1958). BARTTER stellte auf Grund dieser Beobachtungen die Hypothese auf, daß die Aldosteronproduktion durch das extracelluläre Volumen reguliert wird. Diese Hypothese wurde durch die Entdeckung von Volumenrezeptoren im Bereich des linken Vorhofs bestätigt (GAUER und HARRIS, 1958).

Bereich des linken Vorhofs fanden, zu sprechen

Unser Arbeitskreis ist nun einem anderen möglichen Auslösungsmechanismus nachgegangen, um diese Verknüpfung von Volumenveränderungen im Kreislauf und hormonaler Beeinflussung der Nierenfunktion zu klären (s. a. SCHWIEGK, RIECKER, WOLFF und KOCZOREK, 1958). Eine Verminderung des Verhältnisses von Natrium zu Kalium in der Nahrung führt zu einer Erhöhung

der Aldosteronproduktion (LUETSCHE und AXELRAD, 1954), umgekehrt führt Aldosteron zu einer Erhöhung des Natrium und zu einer Verminderung des Kaliumbestandes im Organismus. Bei solchen Versuchen ändern sich die extracellulären Natrium und Kaliumkonzentrationen nicht oder nur wenig. Es war daher daran zu denken, daß das Verhältnis Na/K in der intracellulären Flüssigkeitsphase mit der Auslösung der Aldosteronproduktion in Zusammenhang steht. Wir haben dabei unterstellt, daß solche Veränderungen zwar ganz allgemein in den Zellen des Organismus ablaufen, aber in besonderen Receptorzellen oder gar in der Nebennierenrinde selbst die Aldosteronproduktion steuern können.

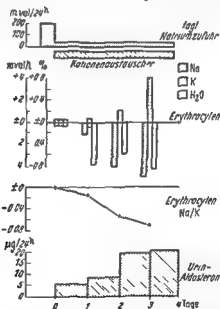


Abb. 5. Einfluss von chronischem Salzentzug auf die renale Aldosteronausscheidung und auf den Wasser- und Elektrolytgehalt von Erythrocyten. Beachte die Verminderung des Zellwassergehalts und des cellulären Na/K Quotienten bei gleichzeitigem Anstieg der Aldosteronausscheidung im Urin (Nach SCHWIEG 1955).

Unsere Untersuchungen am Zellmodell des Erythrocyten zeigen nun, daß bei den verschiedensten Versuchen die zu einer Verminderung der Blutmenge führen, im Sinne der genannten Arbeitshypothese der Na/K Quotient dieser Zellen absinkt. Die Abb. 5 zeigt einen mehrtägigen Salzentzug durch Kationen

austauscher Bereits am 1. Tag vermindert sich der Na/K Quotient der Zellen und der Zellwassergehalt nimmt ab. In den folgenden Tagen werden diese Abweichungen noch deutlicher. Sie sind gefolgt von
 dung im
 Weise u
 tienten

Ganz ähnlich nach 6stündigem passiven Stehen hier war bei allen 8 untersuchten Personen ein Absinken des cellulären Na/K Quotienten, gefolgt von einer gesteigerten Aldosteronausscheidung im Urin zu beobachten, wenngleich die Zellveränderungen bei dieser Versuchsanordnung geringgradiger waren.

Auch nach Blutentnahme von 300—500 cm³ bei insgesamt 7 Personen wurde die geschilderte zeitliche Abfolge von Zellver

Zeitpunkt statistisch signifikant

Nach Ascitespunktion beobachteten wir die gleiche Verände

Die renale Aldosteronausscheidung nahm am 1.—3. Tage zu und blieb dann über längere Zeit deutlich erhöht. Einzelheiten s. b. SCHWIECK (1959).

Diese Untersuchungen stützen unsere Arbeitshypothese, daß intracelluläre Elektrolytveränderungen als Auslöser der veränderten Aldosteronproduktion bei Verminderung des Blutvolumens zu diskutieren sind. Dies gibt eine plausible Erklärung für die durch zahlreiche Versuche gesicherte Korrelation von Volumenveränderungen im Kreislauf, Änderungen der Natrium- und Wasserausscheidung in der Niere und der Aldosteronproduktion. Es hat weiter den Anschein, als ob die nun erhöhte Steroidproduktion ihrerseits im Sinne einer Art Rückkopplung den Na/K Quotienten der Zellen wieder normalisiert.

Es gibt noch andere Hinweise in der Literatur, die dafür

u a 1956 COVY 1955 VAN BUCHEM u a 1956) ferner steigt unter Substitutionsbehandlung des VI Addison mit Aldosteron der Na/K Quotient von Erythrocyten deutlich an (KOCZOREK u a 1959) ebenfalls unter Aldosterongaben nach experimenteller Adrenalectomie in den Muskelzellen (KATZ 1959) und schließlich in vitro in Erythrocyten durch Hemmung des cellularen Natriumausstoßes (FRIEDMAN und FRIEDMAN 1958)

Es mag heuristischen Wert haben den Na/K Quotienten von Zellen als auslösenden Parameter für die gesteigerte Aldosteronproduktion zu betrachten. Die auf S. 70 geschilderten Acidose

zwangsläufig auch auf die Verteilung der übrigen Ionen z. B. Kalium und Wasserstoffionen aus (Abb. 4). Es ist daher möglich, daß das Zell pH für die Auslösung der Aldosteronproduktion eine Rolle spielt. Hierauf weist ein Versuch von KOCZOREK und WOLFF (1959) hin, die bei experimenteller NH_4Cl Acidose bei 3 Versuchspersonen neben der Verminderung des Na/K Quotienten eine beträchtliche Mehrausscheidung von Aldosteron fanden. Umgekehrt konnten wir bei Verabreichung von 100 mg DOCA bei gesunden

auch bei

verschiebung

BERNARD

Es war unsere Absicht, am Modell der roten Blutzelle die

intracellulären Konzentrationsveränderung zu sehen. Umblick in die Verhältnisse des Intracellulärraumes gestatten erst die Kenntnis der Ionenverteilung und der osmotischen Vorgänge an der Zellmembran erlaubt eine genauere Beurteilung der jeweiligen Stoffwechselsituation. Ferner sind solche intracellulären Vorgänge für die Wechselwirkung zwischen Nierenfunktion und übrigen System von Bedeutung. Die Zellmembran des Erythrocyten des Menschen eignet sich für solche grundlegenden Studien über Grenzflächenprobleme sehr gut und ist an diesen elementaren Zellfunktionen in ähnlicher Weise beteiligt wie andere Zellen. Sie kann daher als einfaches Modell für derartige sonst kaum durchführbare Untersuchungen benutzt werden.

Zusammenfassung

1. Unter verschiedenen experimentellen und klinischen Zustands

gehalt

auslösen

Summary

3. The cation content of the cells is determined by physicochemical methods: a) by determining the distribution of the cations and b) the active

4 In further experiments alterations in the water and electrolyte content of the cell were studied in response to diminution of the blood volume (venesection standing test salt withdrawal ascites paracentesis). We found that the rise in urinary aldosterone excretion was invariably preceded by a decrease in the cellular Na/K quotient. The results of these experiments afford evidence in favour of SCHWITZ's working hypothesis that aldosterone production is precipitated by changes of a metabolic nature in receptor cells as yet unidentified.

Résumé

1 Les auteurs ont étudié la teneur des érythrocytes en sodium, potassium et eau dans diverses conditions expérimentales et cliniques. La teneur des érythrocytes en eau et en électrolytes est très différente de celle du liquide extra cellulaire et ressemble beaucoup à celle d'autres cellules de l'organisme. Les variations physiologiques sont faibles ($\text{Na } 164 \pm 0.3 \text{ mval/l}$ à $811 \pm 0.06 \text{ mval/l}$ $\text{H}_2\text{O } 65.7 \pm 0.17 \text{ poids } \%$).

2 En cas de surcharge hydrique simple les cellules obéissent à la fonction osmométrique. Lorsqu'on augmente l'osmolarité du sérum par du glucose, il n'y a pas de déshydratation cellulaire mais — par suite du transport actif de glucose à travers la membrane cellulaire — une augmentation de la teneur cellulaire en eau. La signification physiologique de ces constatations est examinée en se fondant sur l'exemple des osmorécepteurs de l'hypophyse.

3 Le taux des cations dans les cellules est déterminé par des mécanismes de répartition chimio physiologiques et par le transport actif d'ions en rapport direct avec le métabolisme. Le quotient Na/K de la cellule (chiffre normal 0.20 ± 0.0087) s'est révélé un bon indice des modifications de l'équilibre fluide des cations. Une inhibition des processus énergétiques, l'effet des stéroïdes et des modifications de la concentration intracellulaire des ions H^+ modifient le taux des cations dans la cellule.

4 Dans d'autres expériences les auteurs ont étudié les modifications cellulaires de l'eau et des électrolytes lorsque le volume du sang diminue (saignée test orthostatique privation de sel ponction d'ascite). Ils ont trouvé que l'augmentation de l'excrétion urinaire d'aldostérone est précédée d'une baisse des quotients cell. — Ces constatations confirment l'hypothèse de SCHWITZ selon laquelle des modifications de l'activité métabolique dans des cellules réceptrices précèdent la production d'aldostérone dans des cellules endocrines.

Literatur

- BARTTER, F. C., E. G. BIGLER, P. PROVOZ and C. S. DELEA. In: An International Symposium on Aldosterone. Hg. A. F. MELLER and U. M. O'CONNOR. London (Churchill) 1958, p. 100. — BARTTER, F. C., G. W. LITTLE, L. L. DEVOY and C. S. DELEA. J. Clin. Invest. 35: 688 (1956). — H. BERNING, J. G. RAUSCH-SYBOMANN u. H. SAUER. Dtsch. med. Wochschr. 87: 785 (1958). — BRUNOFF, M. u. G. RIZICKER. (a) Biochem. Ztschr. 1959 (im Druck); (b) 1959 in Vorbereitung. — BUCHSBAUM, M. Klin. Wochschr. 35: 717 (1957). — BUCHSBAUM, F. S., P. VAN H. DOORENBOS and H. S. ELIAS. Lancet 1956 II: 23. — CHALMERS, T. M. u. G. FITZGERALD. A. H. JAMES and H. SCARBOROUGH. Lancet 1956 I: 127. — CONY, J. M. J. Laborat. Clin. Med. 45: 3 (1955) 45: 661 (1955).

Diskussion

HOLTMEIER Haben Sie Kationenaustauscher benutzt in denen Natrium vorhanden war? Wenn Sie bei Untersuchungen des Na^+/K^+ Quotienten gleichzeitig mit Kationenaustauschern arbeiten muß man skeptisch sein

RIECKER Es wurden NH_4 beladene oder Cl beladene Austauscher Substanzen verwendet. Bei beiden sind die Veränderungen gleichartig

HOLTMEIER Haben Sie Stuhluntersuchungen gemacht bzw. vollständige Mineralbilanzen um die Kationenaustauscherwirkung zu kontrollieren?

RIECKER Es handelt sich hierbei nicht um Bilanzuntersuchungen — sondern eines Natrium dem Ionen

... und ... Ver
en haben Sie
gesagt daß Sie
haben das ist
hat (1,7) Tritt
... ng der
ht da

... bei
... lyse
... trolyt
... und
... ± 0.90

HERKEN Die Erythrocyten werden gewaschen ... innerhalb 15 min nach Entnahme
... ben weil sich
... ndern könnte
... Plasmafehlers

HERKEN Ich hatte gern noch eine Antwort auf meine erste Frage
... nach Ihrer Ansicht zu der Veränderung des Na/K Quo

... den Veränderungen

... in anderen Zellen
... rzellen oder in den
... Hormonproduktion
... Verhältnis einzelner
... absoluten Kationen
... auskessend auf die

Hormonproduktion wirken. Andererseits wirken sich pH Veränderungen auch auf die Zellelektrolytbestände aus, wie unsere Versuche zeigten und es schon lange bekannt ist

vielen vorliegenden Untersuchungen zum Zweifel steht, daß in der Weise diese vermehrte Aldosteronproduktion ausgelöst ist. Hierfür bieten

Zellen

SCHWIEGH Wir diskutieren als Arbeitshypothese, daß die intracellulären Veränderungen entweder des Na^+ um oder des Na/K Quotienten oder des pH die Aldosteronproduktion steuern.

KLISCHINSKY Wenn auch die Erythrocyten als Zellmodell in vielen Fällen

Zellen sehr vorzuziehen sein

Sie erwähnen ferner den Versuch von VERNEY, der bei intravenöser

RIFKIN Es ist richtig, daß die Anionenpermeabilität am Erythrocyten eine andere ist als beispielsweise an Muskelzellen. Vergleichbar sind aber die statonären Kationenkonzentrationen und die Eigenart aktiver Ionentransporte, wenngleich quantitativ verschieden.

Der Glucoseabfall nach einer hypertonen Glucoseinfusion dauert mehr als 60. Dies bedeutet, daß auch bei langwamer intravenöser Infusion eine erhöhte Glucosekonzentration die zentralen Osmorezeptoren erreicht.

Werte wie der Mensch und eine andere verhält sich wie der Hund Teil

gehalten wird

Und dann habe ich noch eine Frage an Sie. Was passiert wenn Sie beim Normalen wo Sie finden daß unter den Bedingungen unter denen die endogene Aldosteronproduktion gesteigert ist auch der Natriumgehalt der Erythrocyten ansteigt was passiert wenn Sie dann Aldosteron langsam infundieren und damit ähnliche Verhältnisse schaffen wie bei endogener Sekretionssteigerung?

beutet.

Die Kationenkonzentrationen des menschlichen Erythrocyten sind von der Zusammensetzung der extracellulären Flüssigkeit weitgehend unabhängig. Dieses Ungleichgewicht wird an der roten Zelle durch den

reichen

heraus, vorher müssen Sie aber um überhaupt etwas aussagen zu können

HUNGERLAND: Ich habe mich gefreut, daß Sie auf das Hirtwodem

Tatsächlich vermuten wir ja häufig nur das Hirnödem und injizieren Glucoselösung. Wir wissen also noch nicht einmal so ganz genau, ob wirklich

haben

7. 10. 1927 2. 10. 1927 3. 10. 1927 4. 10. 1927 5. 10. 1927 6. 10. 1927 7. 10. 1927 8. 10. 1927 9. 10. 1927 10. 10. 1927

1. 1. 1928 2. 1. 1928 3. 1. 1928 4. 1. 1928 5. 1. 1928 6. 1. 1928 7. 1. 1928 8. 1. 1928 9. 1. 1928 10. 1. 1928

überschüssig ausgeschiedene oder retinierte Natriummenge etwa als physiologische Kochsalzlosung ausgeschieden oder retiniert war. Das ist aber tatsächlich in gar keiner Weise der Fall. Manchmal entspricht der Gewichtsverlust fast auf das Gramm genau der überschüssig ausgeschiedenen Natriummenge, dann aber sehen wir wieder, daß die Natriumbilanz in gar keiner Weise das Verhalten des Körpergewichts erklärt. Das sehen wir auch manchmal, wenn bei der Ausschwemmung des nephrotischen Ödems ein Harn ausgeschieden wird, dessen Zusammensetzung sehr weitgehend der des Serums entspricht.

7. 10. 1927 2. 10. 1927 3. 10. 1927 4. 10. 1927 5. 10. 1927 6. 10. 1927 7. 10. 1927 8. 10. 1927 9. 10. 1927 10. 10. 1927

Aber aus allen Bilanzen geht nicht nur diese Tatsache hervor, sondern auch die andere, daß eine sog. trockene Natriumretention bestehen muß.

Ich möchte noch auf eine zweite Tatsache hinweisen, die wir aus unseren

1. 1. 1928 2. 1. 1928 3. 1. 1928 4. 1. 1928 5. 1. 1928 6. 1. 1928 7. 1. 1928 8. 1. 1928 9. 1. 1928 10. 1. 1928

weise die Natriumkonzentration im Harn etwa $150-300 \text{ maq/l}$ betragen

HOLTMEIER Was den Nash Quotienten betrifft scheint sich nur dieser bei Ödembildung vornehmlich allein durch die Natriumausscheidung zu ändern und durch die Kaliumausscheidung wesentlich geringer

stellt man eine gewisse Übereinstimmung zwischen dem Verhalten des Elektrolyt Quotienten in den Erythrocyten zur Aldosteronausscheidung fest da in der postoperativen Phase die Aldosteronausscheidung oft beträchtlich ansteigt. Wenn man aber während und nach der Operation zur Konstanterhaltung des intravasalen Volumens fortlaufend im Dauertropf Dextran zuführt dann verändert sich nur der Na/K Quotient in den Erythrocyten während die Aldosteronausscheidung nicht ansteigt. Das würde nach meiner Ansicht dafür sprechen daß dem Verhalten des intravasalen Volumens eine größere Bedeutung für die Aldosteronsekretion zukommt als der Verschiebung des Na/K Quotienten.

RIFCHER: Die Ergebnisse von Herrn FRIEDBERG bestätigen \approx T. unsere Befahrungen. Während der Operation (11 Fälle extracorporaler Hämolyse) kommt es zu einer acidotischen Verschiebung des Blut pH zu einem Absinken des Na/K Quotienten in den roten Blutzellen bis etwa 1 Tag post operationem. Mit Ansteigen der Aldosteronausscheidung im Urin in den folgenden Tagen (WOLFF und KOCZOREK) normalisiert sich das pH im Blut oder es wird sogar alkalotisch (renale Bicarbonatretenition!) und der Na/K Quotient der Zellen steigt stark an. Auch diese Beobachtungen wurden zu unserer Arbeitshypothese über die Auslösemechanismen bei der Volumenregulation passen. Ich möchte aber einräumen daß die zeitlichen Relationen solcher Veränderungen von Gewebe zu Gewebe sehr verschieden sein können und zwar entsprechend den verschiedenen großen Ionenumsetzungen einzelner Zellarten.

V. FRIEDBERG: Wenn ich nun die Volumenreceptoren von GÄGER hier heranziehe?

RIFCHER: Die Gägerschen Volumenreceptoren erzeugen eine akute Wasserdiurese keine Elektrolytausscheidung. Außerdem ist der Gäger-Henry Reflex im chronischen Versuch nicht nachzuweisen.

MULLER: Wie erklären Sie sich dann die Tatsache daß Herr FRIEDBERG durch Dextran das Ansteigen des Aldosterons verhindern kann obwohl der Na/K Quotient in den Erythrocyten tief bleibt d. h. sich nicht unterscheidet vom postoperativen Quotienten ohne Dextran?

Zweitens: Wie erklären Sie sich die Tatsache daß im Falle Ihrer experimentellen Acidose der Aldosteronanstieg erst nach 24 Std. erfolgt? Andererseits wissen wir daß sich durch Lagewechsel die Aldosteronausscheidung in 30—60 min ändern kann. War die Zellacidose wirklich das auslösende Moment so sind solche Zeitunterschiede schwer zu verstehen.

Drittens: Wie erklären Sie sich im Rahmen Ihrer Theorie die BARTTERschen Versuche in denen er zeigen konnte daß die Lagadurchtrennung die Aldosteronregulation ändert? Wäre es nicht möglich die Volumenreceptoren unter dem gleichen Gesichtspunkt wie die Baroreceptoren zu betrachten d. h. lokale Veränderungen des Blutdrucks oder des Blutdurchflusses als verantwortliche Stimuli zu bezeichnen?

RIFCHER: 1. Zu den bisher unveröffentlichten Versuchen von Herrn FRIEDBERG kann ich erst Stellung nehmen wenn ich die genauen Versuchsbedingungen und Ergebnisse kenne.

2. Die intracellulären Elektrolytveränderungen treten in unseren Untersuchungen sowohl im Stehversuch als auch nach Aderlaß auf. Hierbei steigt auch — nach den Untersuchungen von WOLFF und KOCZOREK aus unserer Untersuchungsgruppe — die Aldosteronproduktion schnell an. Hier handelt es sich also um akute und bruske hämodynamische Veränderungen. Nach Aszitespunktion, Salzentzug und Acidose durch mehrtägige

Gaben von Ammoniumchlorid dagegen sind die Elektrolytveränderungen der Erythrocyten progressiv über mehrere Tage. Auch der Aldosteronanstieg erreicht erst nach einigen Tagen seine volle Höhe. Eine weitere Möglichkeit wäre wofür eine ganze Reihe von experimentellen Befunden spricht, daß — auch eine direkte nervale Beeinflussung der Aldosteronproduktion gibt (FARRELL) —, daß es neben den langsamer anlaufenden humoralen eine schneller anlaufende nervale Steuerung der Aldosteronproduktion geben konnte. Bei der akuten Regulation von HEVAY und LATZKE handelt es sich um eine reine Wasserdiurese.

Es kommt uns lediglich darauf an festzustellen, daß zelluläre Veränderungen der Natriumkonzentration der erhöhten Aldosteronausscheidung vorausgehen, wenn man auf irgendeine Weise das Blutvolumen vermindert.

MULLER: Ja, wenn Sie natürlich die Sache auseinanderreißen in eine akute und eine chronische Aldosteronregulation, dann kann man darüber nicht diskutieren. Für den akuten Aldosteronwechsel scheint mir die humordynamische Theorie immer noch etwas glaubhafter als Schwankungen in der Zellkomposition.

HOLTMANN: Es ist eigenartig, daß bei der Blidruntersuchung unter Gabe eines Diureticums ungefähr 3 Tage nach der Diurese die Urinausscheidung von Natrium bei einer großen Anzahl von Patienten auf enorm niedrige Werte absinkt. Wir vermuteten, daß zu diesem Zeitpunkt bereits (oder erst) eine Aldosteronausschüttung einsetzen konnte. Die Patienten scheiden die Ödeme aus und ganz plötzlich sinkt Natrium im Urin evtl. von Werten von etwa 100 mg/Tag auf 0! ab. Dieser Zustand kann tagelang andauern ohne Gewichtszunahme. Demnach wäre ein Einsetzen der Aldosteronausschüttung bereits zu diesem Zeitpunkt möglich.

Ich möchte noch etwas kritisch bemerken. Ich bin nicht ganz einverstanden, daß Sie von einem Na^+/h Quotienten als Anreiz zur Aldosteronausschüttung sprechen. Zur Natriumausscheidung bzw. Veränderungen im Natriumhaushalt besteht nach allen Literaturberichten zweifellos ein Zusammenhang. Aber ich sehe keinen Beweis, warum die Aldosteronausschüttung etwas mit Kalium zu tun haben soll, denn Aldosteron hat zu Kalium keine allzu große Affinität. Wenn Sie Natrium in der Zufuhr drosseln und geben Aldosteron, dann geschieht im Kaliumhaushalt nichts. Es wird nicht im Urin vermehrt ausgeschieden. Wenn Sie aber Natrium zugeben, wird sofort eine bestimmte Menge Kalium für das retinierte Natrium eintauscht. Es besteht also nur über den Weg der Natriumretention eine Beziehung zum Kaliumhaushalt. Dieser Mechanismus des $\text{Na}^+ \rightarrow \text{K}^+$ Austausches spielt ja in vielen Situationen eine Rolle und kann artefiziell erzeugt werden. Wenn Sie z. B. einem Gesunden NaCl im Bicarbonat geben, scheidet er auch ohne Aldosteron Kalium dafür aus. Selbstverständlich muß eine anstrengende Belastung stattfinden. Wenn Sie Natriumbicarbonat in Tabletten geben oder eine Na-Lactatlösung lange genug infundieren, können Sie eine Hypokaliämie erzeugen. Genügt es nicht, wenn Sie die Aldosteronausschüttung nur vom Natrium abhängig machen? Zwangsläufig tritt mit jeder Änderung des Natriumhaushaltes eine Quotientenveränderung auf, so daß Sie schon beweisen müssen, warum ausgerechnet Kalium eine Rolle spielt. Schließlich kann man auch zum Ca^{++} und Mg einen Quotienten bilden, der auch funktionieren würde, weil auch das Natrium ändert.

Der Quotient Na^+/h muß irgendwie bewiesen werden. Er darf nicht ein rechnerischer Quotient sein. Wenn z. B. ein Patient 10 l Ödem aus schwemmt, dann schwemmt er viel Natrium, aber wesentlich weniger

Kalium aus. Aber da eben viel Natrium ausgeschweden wird, ist der Quotient zwangsläufig stark verändert. Was hat das im Grund genommen mit Kalium zu tun? Ein Ca^{++} oder Mg^{++} Quotient wurde auch genau so berechnet und in diesem Fall berechnen lassen.

... wegen die Bedeutung

beruht
ird und
chieden
schieden
daß dann Natrium, ...
wird wobei vergleichsweise mehr Natrium, ...
wird. Der Addison Kranke hat sowohl intra wie extracellulär einen niedrigen Natrium und einen hohen Kaliumgehalt. Beim Connachen Syndrom ist der Natriumgehalt in der Muskulatur hoch, der Kaliumgehalt tief. Es liegt also nahe, bei Aufstellung von Beziehungen zur Aldosteronwirkung sowohl das Natrium als auch das Kalium zu berücksichtigen. Unsere Untersuchungen beziehen sich ja ausschließlich auf intracelluläre Veränderungen. Sie sagen, wenn Sie Natrium in der Zufuhr drockeln und Aldosteron geben, dann geschieht im Kaliumhaushalt gar nichts. Sie haben aber die intracellulären Veränderungen überhaupt nicht untersucht. Sie sagen, wenn man einem Gesunden Natriumbicarbonat gibt, dann scheidet er auch ohne Aldosteron Kalium aus. Sie haben die Aldosteronproduktion unter diesen Bedingungen aber gar nicht untersucht. Wenn Sie mit Natriumbicarbonat oder Natriumlactat eine intracelluläre Alkalose erzeugen, ändern sich die intracellulären Elektrolytkonzentrationen, wie Herr RIECKER gezeigt hat. Wenn Sie sagen, daß bei jeder Änderung des Natriumhaushaltes eine Quotientenveränderung auftritt, so kann ich nur sagen, dafür bleiben Sie jeden Beweis schuldig, falls Sie den intracellulären Quotienten meinen. Wenn ein Patient 10 l Ödem ausschweimt, dann schwimmt er vornehmlich extracelluläre Flüssigkeit, d. h. viel Natrium und wenig Kalium aus, da durch braucht der intracelluläre Quotient keineswegs zwangsläufig stark verändert zu werden, wie Sie sagen. Herr RIECKER hat ja gezeigt, daß tatsächlich Korrelationen zwischen dem intracellulären Na/K Quotienten und der Aldosteronproduktion bestehen. Er hat aber auch betont, daß das intracelluläre pH sich ändert. Vielleicht könnte man auch eine Beziehung zum intracellulären Natriumquotienten errechnen. Worauf es uns ankommt, ist, zu zeigen, daß sich überhaupt unter diesen Bedingungen intracelluläre Wasser und Elektrolytveränderungen abspielen. Der Na/K Quotient ist in diesem Zusammenhang keineswegs ein unbegründeter rechnerischer Quotient. Ob der Na/K Quotient die beste und engste Korrelation bietet, ist noch offen. Es gibt eine ganze Reihe von Einflüssen, die auch neben dem Aldosteron den intracellulären Na/K Quotienten verändern können. Das Natrium ist in der Zelle offenbar im wesentlichen osmotisch frei, das Kalium zu großen Teilen gebunden an Eiweiß aufgebaut und Eiweiß, immer wenn Glykogen und intracellulär an gebraucht. Wir betrachten es als eine chemische Bindung und lediglich Kationen im Augenblick. Betrachten Sie die Veränderungen der Natrium- und Kaliumkonzentrationen, sondern die

der K
zueh
KER
lo
;

h „Natrium
atrum und
K⁺ Aus
ktionen,
sondern

bei
Ka
tau
die

r p r

i

RIECKER Die Aldosteronproduktion wird gesteigert wenn man

UHRICH ~ 7

rungen der Nebennierenrindensekretion zustande kommt

GFESSLER Ich möchte fragen wie bei Alkalose die Erythrocyten erhalten sind

RIECKER Bei einer metabolischen Alkalose durch einmalige Gabe von 20 g NaHCO_3 nimmt das Zellplasma weniger stark zu als in der extracellulären Flüssigkeit (Dunnan-Pegel) ferner steigen die Natrium und Kaliumkonzentrationen in den Zellen an. Der Vorgang ist demjenigen bei metabolischer Acidose entgegengesetzt.

Der Zuwachs an Zellkalium in den roten Zellen geht mit einer Hypokalämie einher. Umgekehrt geht die Verminderung des Zellkalium

metabolischer Acidose mit einer leichten Steigerung des Serumkalium einher. Wir sehen also, daß sich der Zellinhalt pH abhängig ändert, und zwar nicht gleichsinnig den extracellulären Konzentrationen. Ich verweise auf die früheren Befunde von DICKROW an Muskelzellen mit ähnlichem Resultat.

RIECKER: Wie verhalten sich die Erythrocyten Elektrolyte bei einer respiratorischen im Gegensatz zur metabolischen Acidose? Stehen die dabei erhobenen Befunde in Übereinstimmung mit Ihrer Hypothese?

RIECKER: Respiratorische Acidosen haben wir nicht untersucht.

MEYER: Es würde mich noch interessieren, wie groß die pH Verschiebungen waren, die Sie gemessen haben.

muskeln gefunden wurden.

SCHWIFUK: Wie interessant diese Probleme sind und wie schwierig ihre völlige Klärung ist, geht aus der sehr lebhaften Diskussion hervor. Ich darf nur noch einmal abschließend sagen, daß im Organismus ja zahlreiche

Enzymatische Vorgänge bei der Harnbereitung Biochemie

Von

H. RICHTRICH

Le rein ne dort d ne pas être considéré comme un filtre
d une manière absolue Il faut tenir compte de l'action
propre sur les produits qui le traversent

C. BERNARD 1808

I Klassifikation der Transportmechanismen

Die Konstanthaltung der cellularen Zusammensetzung im
steten Wandel der Bausteine und der pericellularen Flüssigkeit ist
wohl die *erstaunlichste Leistung der lebenden Zelle*. Bei ununter-
brochen wechselndem Angebot an Elektrolyten und Metaboliten
trifft sie ihre Auswahl transportiert geeignete Substanzen in ihr
Inneres speichert diese wandelt sie um und eliminiert nicht mehr
weiter verwertbare Stoffe. Mit der Evolution der Lebewesen und

en hat
Stoff
Fähig
portes

gegen einen Konzentrationsgradienten zu einer unerhörten Voll-
kommenheit gereift. Diese Prozesse lassen sich wie die physio-
logische Forschung gezeigt hat auf drei Grundmechanismen redu-
zieren: die Filtration, die Rückresorption und die Sekretion (2, 3).
Bei diesen drei Vorgängen spielen einerseits physikalisch-chemische,
andererseits biochemische Reaktionen eine Rolle. Für eine syste-
matische Darstellung der enzymatischen Mechanismen der Harn-
bereitung ist allerdings die Zeit noch nicht reif, und die vorliegende
Darstellung wird sich darauf beschränken müssen, auf einzelne
Schnittpunkte der physiologischen und biochemischen Forschung
hinzuweisen. Dazu scheint es vorteilhaft zunächst eine kurze Ein-
teilung der wichtigsten Transportmechanismen der Niere zu
geben (4—10).

1. Bei allen Permeabilitätsprozessen spielen *physikalisch-
chemische Vorgänge* eine wesentliche Rolle. So wird z. B. die

Bildung des Primärharnes durch die glomeruläre Filtration rein mechanistisch gedeutet und das Glomerulum dabei als passiver Filter aufgefaßt. Dementsprechend erwarten wir eine relativ geringe biochemische Differenzierung dieser Struktur.

Zur Biochemie des Glomerulums. Durch Sieben und fraktionierte

MCCANN (13) fand in maten isolierten Glomerula relativ sehr wenig differenziertes Enzymprofil (Tab. 1). Besonders auffallend war der geringe Gehalt an Fumarase, einem Enzym des Krebszyklus.

Es muß hier allerdings darauf hingewiesen werden, daß die Intaktheit der verschiedenen elektronenoptisch erkennbaren Feinstrukturen des Glomerulums (14) an die Stoffwechseltätigkeit der Nephronen wahrscheinlich als bisher angenommen wurde.

Weitere physikalisch-chemisch determinierte Transportvorgänge sind die Rückdiffusion filtrierter Komponenten wie Harnstoff, Kohlendioxyd und Ammoniak, die vom Urin pH abhängige Diffusion nicht ionisierter schwacher Säuren und Basen (15) und die osmotische Rückresorption von Wasser und Elektrolyten.

2. Im Gegensatz zu diesen Vorgängen, die sich mehr oder weniger passiv abspielen, stehen alle jene Prozesse, die wir als aktiven Transport oder Transfer bezeichnen. Hierher rechnen wir zunächst den facilitated transport, die physiologische oder

e
hl
je
h
n

3 Eine relativ gut charakterisierte Gruppe bilden die *enzymatisch determinierten Transportorgane*. Als Beispiele seien erwähnt die Ammoniakproduktion durch enzymatische Spaltung (Glutaminsäure I 1 und d Aminosäuren Oxydasen) von Glutamin und Aminosäuren, die Bicarbonat Rückresorption durch die Carbonat Anhydratase und die Ausscheidung von Intermediärprodukten des Krebs Cyclus. Bei allen diesen Vorgängen wird das Substrat filtriert, rückresorbiert, intracellulär umgewandelt und ein Reaktionsprodukt sezerniert.

4 An letzter Stelle erwähnen wir jene Transportmechanismen, bei denen es bisher nicht gelang, eine biochemische Umwandlung oder Bindung der transportierten Substanz nachzuweisen. Die aber an die Intaktheit bestimmter *energieproduzierender Enzymsysteme* der Zelle gebunden sind. Als Beispiele mögen die Rückresorption von Glucose und Aminosäuren und die Sekretion von p Aminohippursäure und N¹ Methylhistidinamid dienen.

Schon aus diesen wenigen Angaben geht hervor, daß die formal als Filtration, Rückresorption und Sekretion bezeichneten Vorgänge eine heterogene Gruppe bilden und daß diese Klassifikation eine künstliche, vorwiegend methodisch bedingte ist. Es wird eine der Hauptaufgaben der zukünftigen Nierenphysiologie sein, die grob als Filtration, Rückresorption und Sekretion bezeichneten Vorgänge in ihren physikalisch-chemischen und biochemischen Einzelheiten näher abzuklären.

II Eigenschaften der enzymatisch determinierten Transportsysteme

Von diesen vier Typen von Transportmechanismen seien die beiden letzten herausgegriffen und in der Folge etwas ausführlicher dargestellt. Als erstes stellt sich die Frage nach den gemeinsamen Merkmalen und Eigenschaften dieser äußerlich so verschiedenartig erscheinenden Vorgänge. Wir glauben, daß die folgenden sechs Eigenheiten typisch für Transportvorgänge sind, die wenigstens in T durch biochemische Faktoren determiniert werden.

1 *Der Transport ist gerichtet*, d. h. erfolgt immer nur in einer bestimmten Richtung durch die Zelle. Für die Niere bedeutet dies, daß ein Rückresorptionsmechanismus ausschließlich Moleküle aus dem Tubulusharn in den peritubulären Raum transferiert und ein Sekretionssystem den Transfer ausschließlich in der umgekehrten Richtung gewährleistet. Ein großer Teil dieser Prozesse spielt sich in den proximalen Tubuli ab, die eine ausgesprochen polare Struktur aufweisen, wahrscheinlich das morphologische Korrelat zum gerichteten Transport.

Der Transport von Phenolrot durch explantierte Tubulusepithelzellen

Die Frage eines Transportes in beiden Richtungen war während der letzten Jahre wiederholt Gegenstand von Diskussionen. BERLNER et al (22, 23) wiesen als erste nach, daß Kaliumionen sowohl rückresorbiert als auch sezerniert werden. Diese Beobach-

zwei räumlich getrennte Mechanismen. Vor kurzem berichtete

Zellen sowohl eine Sekretion als auch eine Rückresorption der durch denselben Mechanismus transportierten Substanzen erfolgen kann. Sollte es gelingen diese Beobachtungen zu wiederholen, so wäre dadurch das Kriterium des gerichteten Transportes von neuem in Frage gestellt. Besonders wesentlich wird dabei sein den Nachweis zu erbringen, daß sich die entgegengesetzt ablaufenden Vorgänge in derselben Zelle abspielen. Vielleicht wird die Autoradiographie, die bisher zur Klärung von Transportfragen noch ungenügend ausgenützt wurde, eine Entscheidung dieser Fragen ermöglichen.

2. Kinetisch ist der enzymatisch determinierte Transfer dadurch ausgezeichnet, daß eine maximale Transfergeschwindigkeit erreicht wird. Diese maximale Leistung wird bei der Niere als T_m (tubular mass) bezeichnet und ist für jeden Transportmechanismus, sei er rückresorbierender oder sezernierender Art, charakteristisch.

Hypothese von SHANNON (4). SHANNON versuchte mit Hilfe des

wieder in Glucose distal vom Transportmechanismus (A) in Glucose (B) zerfällt



Damit es in einem solchen System zu einem Tm kommt muß der Zerfall von AB (II) eine Reaktion erster Ordnung und seine Geschwindigkeit langsamer

dungserscheinungen aufweisen können

Die Zellkomponente B wird bei dieser Hypothese bald als Enzym bald als nicht enzymatischer Trager (Carrier) aufgefaßt. Eine Entscheidung dieser Frage wird erst dann möglich sein wenn es gelingt diese Zellkomponente zu isolieren oder mindestens die Natur der Bindung zwischen A und B einwandfrei abzuklären. In den letzten Jahren hat sich WILBRANDT (5-17) besonders eingehend mit der Kinetik solcher Transportmechanismen beschäftigt. Er konnte nachweisen daß diese Vorgänge auch als Enzym-Substrat-Reaktionen gedeutet werden können und daß die Kinetik in guter Übereinstimmung mit der Gleichung von Michaelis-Menten steht. In diesem Fall wird der Trager A gleich dem Enzym die

strieren lassen. In neueren Arbeiten vertritt WILBRANDT (16) die Ansicht daß beim Ionentransport möglicherweise Corticoide als Tragemoleküle fungieren und daß es beim Transfer zu einer reversiblen Corticoidchelatbildung kommt.

3 Die Transportvorgänge können durch geeignete Enzym-inhibitoren gehemmt werden. Die Bedeutung der Hemmkörper für die

Schädigungen der Zellmembran führen und nicht nur wie dies eigentlich gefordert werden muß zu einer biochemischen Läsion. Dazu kommt daß die Mehrzahl der bekannten Inhibitoren unspezifisch ist und eine ganze Reihe von Enzymen zu blockieren vermögen. Bei der Erforschung der Nierenphysiologie gelangten bisher vor allem drei Typen von Hemmkörpern zur Verwendung

Zunächst Substanzen, die durch kompetitive Hemmung ein Transportsystem blockieren. Da bei den enzymatisch determinierten Prozessen, im Gegensatz etwa zum Ionentransport, ein T_m nachweisbar ist, führt Belastung eines Transportsystems mit mehreren Substraten zu einer gegenseitigen Hemmung, wobei die relative Affinität der einzelnen Substanzen zum Transportsystem die quantitativen Aspekte bestimmt. Es handelt sich somit, wie bei der kompetitiven Enzymhemmung, um einen Spezialfall des biologischen Antagonismus. Als Beispiel sei die Hemmung der p-Aminohippursäure Sekretion durch Phenolrot, p-Chlorphenolrot Diodrast und Penicillin erwähnt. An zweiter Stelle folgt die spezifische Enzymhemmung, die kompetitiv [z. B. Hemmung der Succinat Dehydrogenase durch Malonsäure (26a)], nicht kompetitiv oder unkompetitiv [z. B. Hemmung der Carbonat Anhydratase durch Acetazolamid (27)] sein kann. Schließlich kennen wir noch die unspezifische Hemmung durch Zellgifte, die den Energiestoffwechsel an irgendeiner Stelle unterbrechen und so die Energiebereitstellung für endergone Transportmechanismen blockieren (z. B. Cyanid, Jodacetat, 2,4-Dinitrophenol).

..

malen Tubulus contortus Verletzung der Zellen, z. B. durch Anschneiden (28), hat zur Folge, daß der Transport ausfällt. Über die Beteiligung der submikroskopischen Organellen bei Transferprozessen sind wir noch schlecht orientiert. Beim Phenolrot Transport kommt es zu einer diffusen Anfärbung der Transportzellen und nicht zu einer selektiven Anhaufung in bestimmten Zellbezirken. Die Abhängigkeit dieses Prozesses von der Zellatmung und vom Krebszyklus läßt aber eine Beteiligung der Mitochondrien als sehr wahrscheinlich erscheinen. Interessant sind in diesem Zusammen

Zentrifugation konnten neben den üblichen Zellfraktionen auch kleinen und großen Tropfen erhalten werden. Bei diesen Tropfen

tatsächlich reversibel sind

Daß bei diesen Transportmechanismen auch wenn es um die selbe Substanz geht Speciesdifferenzen vorkommen zeigen Untersuchungen über den Transport von p Aminohippursäure und über die Ammoniakausscheidung. Mit diesen Beispielen soll vor allem vor unberechtigten Verallgemeinerungen auf Grund einiger Modellexperimente gewarnt werden

ziehung

Speciesdifferenzen in der Ammoniakausscheidung PALMER und HENDERSON (36) wiesen mit Hilfe der von ihnen eingeführten Methode zur pH Bestimmung als erste eine Korrelation zwischen U_{NH_4} und Ammoniak

Produkt
dieser
beim M
hat w

usdehnung
ltzasse wie
Verhalten
ische und

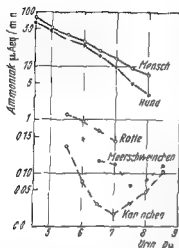


Abb. 1 Beziehung zwischen Urin pH und Ammoniakausscheidung beim Menschen, Hund, Ratte, Meerschweinchen und Kanarienvogel

wies damit als erster auf überzeugende Weise nach, daß die Wasserstoffionenkonzentration des Urins das Säure-Basen-Gleichgewicht des Organismus widerspiegelt und damit auch eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung des «milieu intérieur» spielt. Wenige Jahre später veröffentlichte SALKOWSKI (45) seine grundlegenden Beobachtungen über die Veränderungen des Urins bei der Säurevergiftung, d. h. bei der akuten metabolischen Acidose. Ihm verdanken wir den ersten Hinweis darauf, daß es bei dieser Störung des Elektrolyt- und Wasserstoffionenhaushaltes zu einer starken Zunahme der renalen Ammoniakausscheidung kommt. Es fiel ihm auch bereits auf, daß der Hund eine viel höhere Ammoniakausscheidung besitzt als das Kanarienvogel. WALTER (46) an der Klinik von NAUNYN untermauerte diese Erkenntnisse durch sorgfältige quantitative Studien. Er wies nach, daß z. B. ein Kanarienvogel bereits durch 0.1 g/kg Salzsäure getötet wird, während der Hund diese Dosis leicht

erträgt. Besonders bedeutungsvoll war seine Folgerung, daß die Säuretoleranz des Hundes mit dessen sehr hoher Ammoniakausscheidung in kausaler Beziehung stehen müsse. Er interpretierte damit teleologisch die Ammoniaksekretion als wichtigen Mechanismus für die Protektion des Organismus gegen eine Vergiftung mit metabolischen oder fixen, d. h. durch Ausatmung nicht eliminierbaren Säuren. Eine Betrachtung der Abb. 1 zeigt, daß die Ammoniakausscheidung beim Kanarienvogel und Meerschweinchen einerseits, beim Hund und Menschen andererseits um

5 Die Transportmechanismen sind spezifisch in bezug auf die Mechanismus ver-
t in irgendeiner
ren. Besonders

vielversprechend für die Erforschung der Spezifität scheinen die neueren klinischen Forschungen über die hereditären biochemischen Mißbildungen der Niere. Von diesen sei die renale Aminoacidurie als Beispiel herausgegriffen.

Aminosäuren Rückresorption und renale Aminoacidurien (47-49). Auf Grund von tierexperimentellen Beobachtungen wurden für die Rückresorption der Aminosäuren drei Mechanismen postuliert: einen für die Rückresorption von Arginin, Histidin und Lysin, einen für Leucin und Isoleucin und einen dritten für das Glykokoll. Während der letzten Jahre

Auf Grund des Studiums der Nierenphysiologie einer großen Zahl solcher Individuen, besonders auch heterozygoter Merkmalsträger, wird es vielleicht einmal möglich sein, eine Genkarte der Nierenfunktionen der verschiedenen Nephronanteile zu konstruieren, ähnlich wie dies von den Genkarten der *Drosophila* her

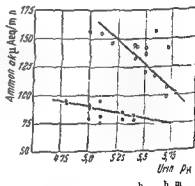
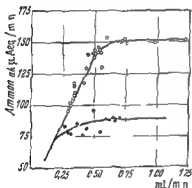
solcher Art hat nämlich gezeigt, daß die Struktur verändert sein kann. So ist z. B. beim De-Toni-Fanconi-Syndrom der unmittelbar an das Glomerulum anschließende Teil des Nephrons

schwanenhalsartig verlängert und das Segment des proximalen Tubulus verkürzt (56). Falls wir annehmen daß die Rückresorptionsprozesse an einige wenige Tubuluszellen gebunden sind so könnte es sich bei einzelnen dieser Erkrankungen um einen morphologischen Defekt des Nephrons handeln. Dem widerspricht allerdings unsere gegenwärtige Vorstellung über die Lokalisation der Rückresorptionsmechanismen.

6. Fähigkeit zur enzymatischen oder metabolischen Adaptation

Ein charakteristisches Merkmal der lebenden Zelle ist ihre Fähigkeit unter bestimmten exogenen Einflüssen ihr Enzymprofil quantitativ zu verändern und bestimmten Umweltbedingungen anzupassen. Diese gelegentlich zweckmäßig erscheinende gelegentlich aber auch rätselhafte Veränderung des Enzymmusters wird als Adaptation oder Induktion bezeichnet, das auslösende Agens als Induktor. Bei der Niere wurde dieses Phänomen bisher noch wenig untersucht. Am meisten Unterlagen besitzen wir über die Veränderungen einiger Ammoniak produzierender Enzyme.

Adaptation der enzymatischen Ammoniakproduktion. Schon vor über 20 Jahren wurde beobachtet, daß es beim Menschen nach der Verabreichung von Ammoniumchlorid zu einer gesteigerten Ammoniakausscheidung kommt, die am 3—5 Tag ihr Maximum erreicht, um dann nicht mehr weiter anzusteigen (57—61). Wie die auf Abb. 2 dargestellten Kurven



— Menschen
 — vermehrte
 Ammoniumchlorid

werden

Diese Beobachtungen sprechen für die Existenz einer metabolischen Adaptation durch gesteigerte Enzymsynthese in der Niere. Es sei allerdings betont, daß manche Fragen noch unentschieden sind. So ist die Frage des Induktors (intracelluläres pH ?) noch ungelöst. Auch soll beim Hund die adaptive Zunahme der in vivo Ammoniakausscheidung nicht mit einer gleichzeitigen Vermehrung Ammoniak produzierender Enzyme einhergehen (63). Zahlreiche Experimente werden noch notwendig sein, um diese Fragen zu beantworten. Leider liegen über ein adaptives Verhalten anderer Transportmechanismen bisher noch keine Unterlagen vor.

III Biochemie der Niere und Transportfunktionen

Die biochemischen Aufgaben der Leber und der Niere sind grundsätzlich verschieden. In der Leber steht der Intermediärstoffwechsel der biologischen Substanzen im Vordergrund, in der Niere erwarten wir Mechanismen, die mit den beiden Fundamentalreaktionen der Rückresorption und der Sekretion in Beziehung stehen. Die bisherigen Untersuchungen haben jedoch ein eher enttäuschendes Resultat ergeben: das Enzymprofil der beiden Organe ist im großen ganzen kaum unterscheidbar. In beiden Organen erstaunt die Mannigfaltigkeit der biochemischen Reaktionen, und es besteht kein Zweifel, daß die Niere der Leber in bezug auf die Vielfalt ihrer chemischen Funktionen kaum nachsteht.

Niere anzuwenden

Intermediärstoffwechsel (55-71) Beim Kohlenhydratstoffwechsel liegen ähnliche Verhältnisse wie in der Leber vor. Alle Enzyme und Intermediärprodukte der Glykogenolyse, der Glykolyse und des Krebs-Cyclus wurden

zellen bis zu den metabolisch ausgereiften Zellen der proximalen Tubuli contorti. Viel bedeutungsvoller sind daher Versuche

aufschlußreich sein

Die Verteilung der Glutaminsen in verschiedenen Abschnitten der Niere (75-77) Durch Verabreichung von Salzsäure wurde bei Hunden, Ratten, Kanarienvögeln und Meerschweinchen die maximale Ammoniakabscheidung *in vivo* gemessen ($\mu\text{g}/\text{min}$). Am nächsten Tage wurden die Tiere

getötet und die Niere in Cortex, äußere und innere Medulla (Hund, Kaninchen) oder Cortex und Medulla (Ratte, Meerschweinchen) getrennt. Durch Waschen (unipapilläre Tiere) oder mit einer Zeichenmethode wurde anschließend der quantitative Anteil der einzelnen Nierenteile an der Gesamtniere bestimmt. Histologische Kontrollen ergaben, daß in der inneren Medulla nur Sammelrohre und Henlesche Schleifen nachweisbar waren. In jedem dieser Abschnitte wurden die Glutaminsase I, die Glutaminase

gensatz dazu ist die Glutaminsynthese eine exklusive Funktion der Nierenrinde. Ammoniak ist nach den Untersuchungen von BZESOV und ROWLEY (82) ein starker Hemmkörper des Komplementes und die Infektanfälligkeit der Niere wurde mit dieser durch das Ammoniak verursachten Resistenzverminderung in Zusammenhang gebracht. Das Fehlen einer Ammoniakentgiftung durch Glutaminsynthese in der besonders infektanfälligen Papille wurde ein weiteres Glied in dieser Kette von Ereignissen darstellen. Wird die Glutaminsase I Konzentration in der inneren Medulla mit deren Gewicht multipliziert und so grob die Menge der Glutaminsase I in den Sammelrohren und den Henleschen

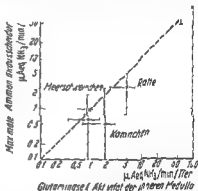


Abb. 3. Beziehung zwischen der Ammoniakausscheidung in vivo (in µeq NH₃/min/Tier) und der Glutaminsase I Aktivität der inneren Medulla (Sammelrohre und Henlesche Schleifen in µeq NH₃/min/Tier) beim Hund, Meerschweinchen, Kaninchen und bei der Ratte.

Untersuchungen von McCann (13) Zur Markierung der proximalen

Glykolyse aufweist (85, 86). Das bereits erwähnte Fehlen der ATP abhängigen Glutamin Synthese dürfte damit ebenfalls in Zusammenhang stehen.

Tabelle 1 Lokalisation einiger Enzyme in manuell isolierten Abschnitten des Nephrons [Nach McCANN (13)]

Vorwiegende Zelltypen	Alkalische Phosphatase	Hexo kinasen	Aldolase	Phospho hexose Isomerase	Fumarase
Glomerula	0,7		0,7		0,9
90% prox. Tubuli cont.	12—14	0,4—0,6	2,6	32—40	25—31
90% dist. Tubuli cont.	2—3	0,4	2,6	27—33	32—40
Pars recta d. prox. Tub., Henlesche Schleifen, Sammelrohre	0,5—0,7	0,6—2,0	1,9—2,7	33—50	35—51
Henlesche Schleifen, Sammelrohre	0,1—0,5	0,3—0,5	1,1—1,5	26—32	1,3—13

Untersuchungen von WEIL u. Mitarb. (87, 88). Diese Forscher versuchten mit der bekannten Technik von LINDERSTROM LANG Aufschluß über die Lokalisation einiger Enzyme in der Niere des Kaninchens zu erhalten. Leider ist dieses Organ im Gegensatz zum geschichteten Magen-Darm-Trakt

Histochemische Beobachtungen (55—89). Dr. HERS wird ausführlicher auf die Lokalisation von Enzymen in den einzelnen Abschnitten des Nephrons zu sprechen kommen. Hier sei bloß erwähnt, daß die ATP

schen Erhebungen, wonach die Zellen des proximalen Tubulus und der Sammelrohre relativ wenig differenziert sind und nur wenige, kleine Mitochondrien enthalten (14).

Die Beobachtungen vermögen

reaktionen eine Lokalisation weiterer Enzyme und Stoffwechselvorgänge ermöglichen wird. Als Endziel dieser Untersuchungen sehen wir die Feststellung des spezifischen Enzymprofils jedes Nephronabschnittes, das dann mit den entsprechenden morphologischen

Auf

zu

kan

Nephronzellen außerordentlich unterschiedlich ist, und daß eine Sammelrohrzelle ebenso verschieden von einer Zelle des proximalen Tubulus contortus ist, wie eine Bindegewebszelle von einer Leberzelle

IV. Transportmechanismen als biokatalytische Systeme

Beim Versuch, *in vitro* Enzymuntersuchungen mit physiologischen Beobachtungen zu korrelieren, treten mannigfache Schwierigkeiten auf. Bei Analysen im Reagenzglas streben wir optimale Bedingungen an, so daß die Enzymmenge zum einzigen limitierenden Faktor wird. In der lebenden Zelle sind die Enzyme jedoch meist im Überschuß vorhanden und haben somit keine steuernde Wirkung auf den Reaktionsablauf. *In vitro* arbeiten wir mit einem Substratüberschuß, *in vivo* dürfte in vielen Fällen das Substratangebot das seinerseits von der Durchblutung, der Permeation, dem Intermediarstoffwechsel, alternativen Abbauwegen und hormonalen Einflüssen abhängig ist, als Schrittmacher (91) fungieren. Im Reagenzglas streben wir eine möglichst homogene Katalyse an; in der lebenden Zelle spielt die intracelluläre Topographie, die Integrität submikroskopischer Organellen und die Beziehungen zwischen verschiedenen Enzym

halten von Enzymen *in vivo* und *in vitro* veranlaßten uns an anderer Stelle, bei den intracellulär wirkenden Enzymen von biokatalytischen Systemen (55) zu sprechen. Ihre Reaktionsgeschwindigkeit wird im Gegensatz zu isolierten Enzymen nicht durch die Enzymmenge, sondern durch andere Faktoren, sei es das Substratangebot, Milieu oder Systemfaktoren, limitiert (Abb. 4). Die Geschwindigkeit eines Reaktionsablaufes wird ja immer vom kritischsten, limitierenden Faktor, vom „Schrittmacher“ (91) gesteuert. Wenn der Physiologe von einer Stimulierung eines Prozesses, etwa der Ammoniakausscheidung spricht, so versteht

der Biochemiker darunter die *Enthemmung* eines suboptimal

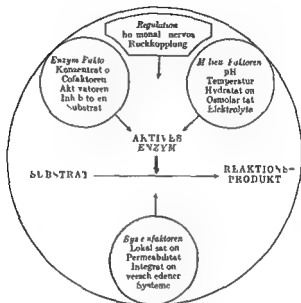


Abb. 4. Schematische Darstellung eines biokatalytischen Systems (aus RICHTERICH 1971)

(91a) eingehend diskutiert. In der Folge sei an einigen ausgewählten Beispielen versucht, die Bedeutung und Verschiedenartigkeit solcher limitierender Faktoren für enzymatische Transportvorgänge in der Niere zu illustrieren.

Die enzymatische Produktion des Ammoniakes Das Substrat der renalen Ammoniakproduktion war lange nicht bekannt und es wurde zunächst

von Säure wird bei allen bisher analysierten Species ein Anstieg der Ammoniakausscheidung beobachtet, der aber schließlich ein Maximum erreicht, das species spezifisch ist (vgl. Abb. 1). Es scheint daher wahr scheinlich, daß bei dieser maximalen Ausscheidung die Enzymmenge limitierend wird und daß unter dieser Stimulierung das biokatalytische System der Ammoniakproduktion maximal enthemmt ist (Abb. 3). Die Limitierung durch die Enzymmenge spielt wahrscheinlich auch bei Kindern

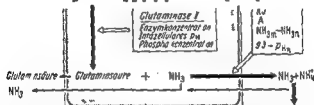


Abb. 3. Ammoniakproduktion in der Niere durch hydrolytische Spaltung von Glutamin in Glutaminsäure und Ammoniak. Der Transfer des Ammoniaks aus der Zelle in den Urin wird z. T. durch osmotische Faktoren determiniert.

Ammoniakausscheidung limitiert. Andererseits spielt möglicherweise ein Fehlen der Glutaminase bei gewissen hereditären Nephropathien mit defekter Ammoniakausscheidung und normaler Wasserstoffionensekretion eine Rolle (24). Entsprechende Analysen wurden jedoch noch nicht durchgeführt.

Es ist eine allgemeine Erfahrung, daß unter physiologischen Bedingungen das Enzym meist im Überschuß vorliegt und nur dann limitierend wirkt, wenn durch Krankheit entweder die Enzymsynthese defekt ist (Nephritis?) oder extreme Ansprüche an ein bestimmtes biokatalytisches System gestellt werden (Acidose). Seit 1948 wurden eine Reihe von Krankheiten entdeckt, bei denen ein hereditärer Genausfall zum Ausbleiben der Synthese

ist wahrscheinlich daß bei solchen Erkrankungen die Enzymmenge zum kritischen Faktor der entsprechenden biokatalytischen Systeme wird. Wir mochten das Verhalten der alkalischen Phosphatase bei der Hypophosphatasie (95 99 100) und dasjenige der Glucose 6 Phosphatase bei der Glykogenspeicherkrankheit (55 101 114) als Ausgangspunkt zu einigen Betrachtungen über die Glucose Rückresorption nehmen.

In memoriam Phosphorylierungshypothesen der Glucose Rückresorption

werden kann

Das Beispiel der Glucose Rückresorption zeigt, wie außer ordentlich komplex solche Transportmechanismen sind und wie schwierig es sein kann Experimente zu entwerfen, die eine bestimmte Hypothese stützen oder widerlegen sollen. Das hereditäre Fehlen eines Enzyms ermöglicht in solchen Fällen nicht selten, die limitierende Wirkung der Enzymmenge auf überzeugende Weise zu erfassen. Etwas

Ähnliches versuchen wir bei der Verwendung spezifischer Enzyminhibitoren, die ebenfalls ermöglichen sollten, die Menge des Enzyms so herabzudrücken, daß dieses für ein bestimmtes biokatalytisches System limitierend wird. Ein Beispiel dieser Art sind die Untersuchungen von SCHWARTZ et al. (27) über die Hemmung der Carbonat Anhydratase.

Wirkung von Acetazolamid auf die Bicarbonat-Rückresorption. ROBLIN und CLAPP (119)

synthetisierten das Acetazolamid einen Hemmkörper der Carbonat Anhydratase. Dieses Enzym spielt bei der Rückresorption von Bicarbonat, bzw. der Wasserstoffionensekretion eine Rolle. SCHWARTZ, FALBRIARD und REZMAN (27) analysierten die Bicarbonat Rückresorption

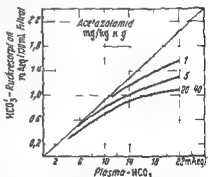


Abb. 6 Hemmung der Bicarbonat Rückresorption durch Verabreichung des Carbonat Anhydratase Inhibitors Acetazolamid beim Hund [nach SCHWARTZ, FALBRIARD und REZMAN (27)]

Rückresorption derjenigen einer enzymatischen Hemmung entspricht Eine

nates also des Enzymsubstrates

Schließlich sei noch an einem letzten Beispiel das Zusammenwirken verschiedener Teilprozesse beim biokatalytischen System

denner räumlich getrennter Teilmechanismen

Kinetik des <i>in vitro</i> p-Aminohippursäure Transportes	FOLKES und
MILLER (190)	Transfer von
C^{14} markierter	1 verschieden
intensiv an d	100eren Auf
Grund geeignete	daß vier ver

Wir hoffen mit diesen Ausführungen gezeigt zu haben daß der Nachweis eines Enzyms nicht ohne weiteres als Hinweis auf eine physiologische Tätigkeit dieses Enzyms gelten kann daß vielmehr in jedem einzelnen Fall durch verschiedenartige Methoden und Experimente das entsprechende biokatalytische System analysiert werden muß

V Energieproduktion als limitierender Faktor

Die enzymatische Ammoniakproduktion und die durch die Carbonat Anhydratase katalysierte Bicarbonat Rückresorption

vom Zellstoffwechsel zugeführt werden muß Am besten abgeklärt sind diese Verhältnisse beim bereits mehrfach erwähnten Transport von p Aminohippursäure

(1931)

Als erstes stellt sich die Frage, ob sich diese Inhibitorwirkung auch am intakten Tier nachweisen läßt. Dies ist tatsächlich der Fall. So führt 2,4-Dinitrophenol zu einer selektiven Hemmung des

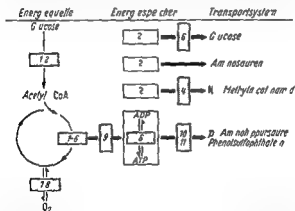


Abb. 7. Angriffspunkt verschiedener Inhibitoren bei der Transportsysteme (a) (b) (c) (d) (e) (f) (g) (h) (i) (j) (k) (l) (m) (n) (o) (p) (q) (r) (s) (t) (u) (v) (w) (x) (y) (z) (aa) (ab) (ac) (ad) (ae) (af) (ag) (ah) (ai) (aj) (ak) (al) (am) (an) (ao) (ap) (aq) (ar) (as) (at) (au) (av) (aw) (ax) (ay) (az) (ba) (bb) (bc) (bd) (be) (bf) (bg) (bh) (bi) (bj) (bk) (bl) (bm) (bn) (bo) (bp) (bq) (br) (bs) (bt) (bu) (bv) (bw) (bx) (by) (bz) (ca) (cb) (cc) (cd) (ce) (cf) (cg) (ch) (ci) (cj) (ck) (cl) (cm) (cn) (co) (cp) (cq) (cr) (cs) (ct) (cu) (cv) (cw) (cx) (cy) (cz) (da) (db) (dc) (dd) (de) (df) (dg) (dh) (di) (dj) (dk) (dl) (dm) (dn) (do) (dp) (dq) (dr) (ds) (dt) (du) (dv) (dw) (dx) (dy) (dz) (ea) (eb) (ec) (ed) (ee) (ef) (eg) (eh) (ei) (ej) (ek) (el) (em) (en) (eo) (ep) (eq) (er) (es) (et) (eu) (ev) (ew) (ex) (ey) (ez) (fa) (fb) (fc) (fd) (fe) (ff) (fg) (fh) (fi) (fj) (fk) (fl) (fm) (fn) (fo) (fp) (fq) (fr) (fs) (ft) (fu) (fv) (fw) (fx) (fy) (fz) (ga) (gb) (gc) (gd) (ge) (gf) (gg) (gh) (gi) (gj) (gk) (gl) (gm) (gn) (go) (gp) (gq) (gr) (gs) (gt) (gu) (gv) (gw) (gx) (gy) (gz) (ha) (hb) (hc) (hd) (he) (hf) (hg) (hh) (hi) (hj) (hk) (hl) (hm) (hn) (ho) (hp) (hq) (hr) (hs) (ht) (hu) (hv) (hw) (hx) (hy) (hz) (ia) (ib) (ic) (id) (ie) (if) (ig) (ih) (ii) (ij) (ik) (il) (im) (in) (io) (ip) (iq) (ir) (is) (it) (iu) (iv) (iw) (ix) (iy) (iz) (ja) (jb) (jc) (jd) (je) (jf) (jg) (jh) (ji) (jj) (jk) (jl) (jm) (jn) (jo) (jp) (jq) (jr) (js) (jt) (ju) (jv) (jw) (jx) (jy) (jz) (ka) (kb) (kc) (kd) (ke) (kf) (kg) (kh) (ki) (kj) (kk) (kl) (km) (kn) (ko) (kp) (kq) (kr) (ks) (kt) (ku) (kv) (kw) (kx) (ky) (kz) (la) (lb) (lc) (ld) (le) (lf) (lg) (lh) (li) (lj) (lk) (ll) (lm) (ln) (lo) (lp) (lq) (lr) (ls) (lt) (lu) (lv) (lw) (lx) (ly) (lz) (ma) (mb) (mc) (md) (me) (mf) (mg) (mh) (mi) (mj) (mk) (ml) (mm) (mn) (mo) (mp) (mq) (mr) (ms) (mt) (mu) (mv) (mw) (mx) (my) (mz) (na) (nb) (nc) (nd) (ne) (nf) (ng) (nh) (ni) (nj) (nk) (nl) (nm) (nn) (no) (np) (nq) (nr) (ns) (nt) (nu) (nv) (nw) (nx) (ny) (nz) (oa) (ob) (oc) (od) (oe) (of) (og) (oh) (oi) (oj) (ok) (ol) (om) (on) (oo) (op) (oq) (or) (os) (ot) (ou) (ov) (ow) (ox) (oy) (oz) (pa) (pb) (pc) (pd) (pe) (pf) (pg) (ph) (pi) (pj) (pk) (pl) (pm) (pn) (po) (pp) (pq) (pr) (ps) (pt) (pu) (pv) (pw) (px) (py) (pz) (qa) (qb) (qc) (qd) (qe) (qf) (qg) (qh) (qi) (qj) (qk) (ql) (qm) (qn) (qo) (qp) (qq) (qr) (qs) (qt) (qu) (qv) (qw) (qx) (qy) (qz) (ra) (rb) (rc) (rd) (re) (rf) (rg) (rh) (ri) (rj) (rk) (rl) (rm) (rn) (ro) (rp) (rq) (rr) (rs) (rt) (ru) (rv) (rw) (rx) (ry) (rz) (sa) (sb) (sc) (sd) (se) (sf) (sg) (sh) (si) (sj) (sk) (sl) (sm) (sn) (so) (sp) (sq) (sr) (ss) (st) (su) (sv) (sw) (sx) (sy) (sz) (ta) (tb) (tc) (td) (te) (tf) (tg) (th) (ti) (tj) (tk) (tl) (tm) (tn) (to) (tp) (tq) (tr) (ts) (tt) (tu) (tv) (tw) (tx) (ty) (tz) (ua) (ub) (uc) (ud) (ue) (uf) (ug) (uh) (ui) (uj) (uk) (ul) (um) (un) (uo) (up) (uq) (ur) (us) (ut) (uu) (uv) (uw) (ux) (uy) (uz) (va) (vb) (vc) (vd) (ve) (vf) (vg) (vh) (vi) (vj) (vk) (vl) (vm) (vn) (vo) (vp) (vq) (vr) (vs) (vt) (vu) (vv) (vw) (vx) (vy) (vz) (wa) (wb) (wc) (wd) (we) (wf) (wg) (wh) (wi) (wj) (wk) (wl) (wm) (wn) (wo) (wp) (wq) (wr) (ws) (wt) (wu) (wv) (ww) (wx) (wy) (wz) (xa) (xb) (xc) (xd) (xe) (xf) (xg) (xh) (xi) (xj) (xk) (xl) (xm) (xn) (xo) (xp) (xq) (xr) (xs) (xt) (xu) (xv) (xw) (xx) (xy) (xz) (ya) (yb) (yc) (yd) (ye) (yf) (yg) (yh) (yi) (yj) (yk) (yl) (ym) (yn) (yo) (yp) (yq) (yr) (ys) (yt) (yu) (yv) (yw) (yx) (yy) (yz) (za) (zb) (zc) (zd) (ze) (zf) (zg) (zh) (zi) (zj) (zk) (zl) (zm) (zn) (zo) (zp) (zq) (zr) (zs) (zt) (zu) (zv) (zw) (zx) (zy) (zz)

p-Aminohippursäure Transportes ohne Beeinflussung der Rückresorption von Elektrolyten, Glucose und Aminosäuren (73). Auch

Hemmphänomene wiesen wir bereits oben hin. Als nächstes ist auf das Problem des Angriffspunktes der Inhibitoren etwas

dehydrogenase ähnlich und führt daher zu einer kompetitiven Hem-

auch eine direkte Wirkung auf die Membranpermeabilität (8)

Tabelle 2 Beispiele einiger Enzym Inhibitoren die in vitro den Transport von p Aminohippurat in Vierschnitten hemmen (vgl. Abb. 7)

Nr	Inhibitor	Konzentration	Gehemmte Enzyme
1	Jodacetat	$3 \cdot 10^{-3} M$	Phosphotriose Dehydrogenase Succinat Dehydrogenase
2	Quecksilberchlorid	$1 \cdot 10^{-3} M$	Phosphotriose Dehydrogenase Succinat Dehydrogenase
3	Malonsäure	$1 \cdot 10^{-3} M$	Succinat Dehydrogenase
4	Dehydroacessäure	$1 \cdot 10^{-3} M$	Succinat Dehydrogenase
5	Cinchophen	$3 \cdot 10^{-3} M$	Succinat Dehydrogenase
6	Phlorrhizin	$5 \cdot 10^{-3} M$	Succinat Dehydrogenase Pyruvat Kinase
7	Phenylhydrazin	$5 \cdot 10^{-3} M$	Cytochrom Oxydase
8	Cyanid	$1 \cdot 10^{-3} M$	Cytochrom c
9	2,4 Dinitrophenol	$5 \cdot 10^{-3} M$	Oxydative Phosphorylierung
10	Carbamid	$2 \cdot 10^{-3} M$	
11	Diodrast	$1 \cdot 10^{-3} M$	Kompetitive Hemmung

Phenylhydrazin ist ein häufig verwendeter Inhibitor der Cytochrom Oxydase (129) während Cyanid ziemlich selektiv das Cytochrom c blockiert (130). 2,4 Dinitrophenol ist eine besonders interessante Substanz, da sie einerseits die Zellatmung steigert

diese
den
die
port
ngig

sind so z. B. die Rückresorption der Glucose die nur durch Phlor
 bereitstellung für jedes System besonderen Pfaden folgt und daß
 interessanterweise die anaerobe Energieproduktion eine relativ
 wichtige Rolle bei den Transportvorgängen spielt

produktion entspricht

Um näheren Aufschluß über den Bindungstyp zu erhalten verabreichte

Fragestellung noch weiter kompliziert indem diese Substanz weder den Carboxyl noch den Sulfonsäuren zuzurechnen ist. Es scheint daher heute wieder wahrscheinlicher daß es gar nicht zu einer kovalenten Bindung kommt sondern daß möglicherweise ein anderer Bindungstyp eine Rolle spielt wie dies von WILGRAUBT (17, 20) für den Transport der Elektrolyte vorgeschlagen wurde.

Besonders komplexe und einer Analyse schwer zugängliche Verhältnisse liegen dann vor wenn eine Substanz nicht nur ruck

Sekretion interpretiert. Solche Untersuchungen dürfen aber streng genommen nur dann auf diese Weise interpretiert werden wenn die analysierten Substanzen nachgewiesenermaßen durch die Niere nicht verändert werden. So schließt z. B. das Fehlen einer

säuren und Alkaloide) vorkommen. Sicher spielt der Eigenstoff

ung dieser Substanzen gleichzeitig mit der Clearance Untersuchung auch die Extraktion zu messen. Aus solchen Analysen geht hervor daß z. B. Milchsäure, Acetessigsäure, Brenztraubensäure und α -Ketoglutaronsäure nicht nur ruckresorbiert sondern auch abgebaut werden und daß und die Ruckresorption durch verschiedene exj verschieden werden. In dieser Hinsicht abachtung Ausscheidung des Krebs Interesse

Ausschei
KARMA und
Technik am
Infusion
sie allerdir
Citronensä
Sekretion v

Krebs
der ubl
re na
d Berr
der V
wi
r

Malonsäure einen kompetitiven Inhibitor der Succinat Dehydrogenase wurde die L-Apfelsäure nur noch rückresorbiert aber nicht mehr sezerniert. Auch die alleinige Gabe von Fumarsäure und L-Apfelsäure führte bloß zu einer Rückresorption.

Diese Beobachtungen können nur durch die Annahme interpretiert werden, daß der Krebs-Cyclus bei der Sekretion von L-Apfelsäure eine wichtige Rolle spielt (Abb. 8). Die Steigerung der Sekretion von L-Apfelsäure nach Citronensäure oder α -Ketoglutar-säure und Bernsteinsäure spricht dafür, daß diese rückresorbiert und intracellular über den Krebs-Cyclus in L-Apfelsäure umgewandelt und anschließend als solche sezerniert werden. Hemmung dieses Vorganges durch Malonsäure einem Inhibitor der Succinat Dehydrogenase hat zur Folge, daß die Umwandlung unterbleibt und einzig die Rückresorption der L-Apfelsäure eine Rolle spielt. Weshalb es nach Fumarsäure und Apfelsäure Infusion nicht zu einer Zunahme der Sekretion kommt ist unklar. Es wurde vermutet, daß der Konzentrationsgradient zwischen Lumen und Zelle zu einer Hemmung der Sekretion führen konnte (134). Die Beobachtung, daß es bei Alkalose verschiedenster Art zu einer gesteigerten Ausscheidung organischer Säuren wie Citronensäure und α -Ketoglutar-säure kommen kann, wurde meist als Spezialfall der nicht-ionischen Diffusion schwacher Säuren interpretiert. Die neueren Untersuchungen (135) zeigen jedoch mit aller Deutlichkeit, daß nicht physikalisch-chemische Faktoren wie Urin pH die Ausscheidung determinieren, sondern der intracelluläre Stoffwechsel in den Nierenzellen. Die Beziehung zwischen Urin pH und Ausscheidung von organischen Säuren ist somit ein korrelatives und kein kausales Verhältnis.

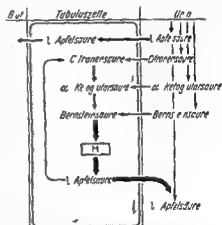


Abb. 8 Ausscheidung von L-Apfelsäure nach der Verabreichung verschiedener Intermediärprodukte des Krebs-Cyclus. M: Malonsäure (Inhibitor der Succinat Dehydrogenase).

Summary

Among the various transport mechanisms occurring in the kidney, the so called enzymatically determined processes are discussed in detail. Typical of these processes are the following 6 characteristics: 1 Transport takes place in a pre determined direction, 2 A maximum transfer velocity is attained, 3 Appropriate inhibitors impede transport, 4 Transport is dependent on certain specific types of cell being intact, 5 The transport systems are substrate specific, and 6 In certain cases it is possible to demonstrate adaptation. Of particular importance for research is the demonstration of enzymes and nephron. The enzyme in physiological function *in vitro* — the enzyme of reaction. Examples of reaction. Examples of the inhibitor concentration only rarely are given to show that the substrate concentration, the biological permeability, and occasionally the enzyme concentration, too, act as "pacemakers" in transport processes. The situation is particularly complicated in the case of those transport mechanisms dependent on the cell's energy metabolism, e.g. in the transport of phenol red.

Résumé

L'auteur étudie en détail les processus «enzymatiques», qui sont parties du transport au niveau du rein. Les propriétés de ces processus sont les suivantes: 1° le transport se fait dans une direction déterminée, 2° on atteint une vitesse de transfert maximum, 3° des inhibiteurs appropriés empêchent le transport, 4° le transport dépend de l'intégrité de certains types de cellules, 5° les systèmes de transport sont spécifiques de substrats, et 6° dans certains cas, on peut mettre en évidence une adaptation de la biochimie des processus métaboliques dans

en évidence une adaptation de la biochimie rénale, la mise en évidence d'enzymes.

- 60 FOLLIS A Acta med Scand 71 221 (1929)
- 61 WOOD F J Y Clin Sc 14 81 (1925)
- 62 RYBERG C Acta physiol Scand 12 161 (1949)
- 63 RECTOR F C and J ORLOFF I Can Invest 33 376 (1950)
- 64 RECTOR F C D W SELDIN A D ROBERTS and J H COPENHAVER Amer J Physiol 179 23 (1954)
- 65 DAVIES B M A and J YLDAIN Nature (Lond) 167 117 (1951)
- 66 DAVIES B M A and J YLDAIN Biochem J 52 407 (1952)
- 67 RECTOR F C D W SELDIN and J H COPENHAVER J Clin Invest 34 20 (1955)
- 68 JACOBELLIS M F MCTWYLER and G E GRIFFIN Amer J Physiol 178 477 (1954)
- 69 JACOBELLIS M F MCTWYLER and G E GRIFFIN Amer J Physiol 183 355 (1955)
- 70 GOLDSTEIN L R RICHTERICH and F H DEARBORN Proc Soc Exper Biol Med 93 284 (1957)
- 71 BÉVARD M et A

F DEARBORN Nature (Lond)

H DEARBORN Amer J

H DEARBORN Enzymologia

- 72 GOLDSTEIN L R RICHTERICH and F H DEARBORN Enzymologia 14 261 (1957)
- 73 RICHTERICH R L GOLDSTEIN and F H DEARBORN Enzymologia 18 377 (1957)
- 74 GOLDSTEIN L R RICHTERICH and F H DEARBORN Enzymologia 18 355 (1957)
- 75 BEZON P B and D ROWLEY Iernische Mitteilung
- 76 WALKER A M Amer J Physiol 131 287 (1940)
- 77 KRITZLER F
- 78 LYONOV P
- 79 DICKENS I
- 80 WEIL L A
- 81 WEIL L A
- 82 WACHSTEIN
- 83 MALVIN R 194 133 (1954)
- 84 KREBS H A Dietsch med Wochr 81 4 (1956)
- 85 (1954) Foundation Symposium on the Regulation of Cell Metabolism Hg G E W MOOREHEAD and C M O CONYON London Churchill 1959
- 86 NASH T B and R REYNOLDS J Biol Chem 52 673 (1929)
- 87 KREBS H A
- 88 SLYKE D D
- 89 F H FETCHE
- 90 ARCHIBALD I

- 96 EPPINGER, H Biochem Zschr 16 207 (1909)
- 97 ODIN, M Acta med Scand 69, 254 (1928)
- 98 LOWE, C U, M TERREY and E A MACLACHLAN J Dis Child 116 164 (1952)
- 99 RATHBUN, J C J Dis Child 75, 822 (1948)
- 100 ENGELDT, B, and R ZETTERSTROM J Pediatr 45, 125 (1954)
- 101 CORI, G T Harvey Lect 48, 145 (1954)
- 102 ROBER, R Pflugers Arch Physiol 74, 246 (1899)
- 103 McLOED J J R, H E MAGEE and C B PURVES J Physiol 70 404 (1930)
- 104 MANNING, J J J Clin Med 11, 407 (1955)
- 105 ..
- 106 ..
- 107 ..
- 108 ..
- 109 ..
- 110 VERZAR, F, E SAILER u R RICHTERICH Helvet physiol pharmacol acta 10 231 (1952)
- 111 ..
- 112 ..
- 113 ..
- 114 ..
- 115 ..
- 116 ..
- 117 ..
- 118 ..
- 119 ..
- 120 ..
- 121 ..
- 122 ..
- 123 TAGGART, J V Some biochemical features of tubular transport mechanisms In CIBA Foundation Symposium on the kidney Hg A A G LEWIS u G E W WOLSTENHOLME London Churchill 1954 p 65
- 124 SHIDEMAN, F E, and R M REVE Amer J Physiol 166, 104 (1951)
- 125 SHIDEMAN, F E, R C RATHBUN and F STONEMAN Amer J Physiol 170, 31 (1952)
- 126 ..
- 127 ..
- 128 TAGGART, J V L SILVERMAN and L M IRVING Amer J Physiol 173, 345 (1953)
- 129 BERTHEIM F J Biol Chem 133 485 (1940)
- 130 KEILIN, D, and T MANN Proc Roy Soc, Lond, Biol Sc 122, 119 (1937)
- 131 SCHACHTER D, J G MANIS and J V TAGGART Amer J Physiol 181 507 (1951)
- 132 ..
- 133 ..
- 134 ..
- 135 NORDMANN, J, and R NORDMANN Clin Chem 3, 462 (1957)

Die histochemische Analyse enzymatischer Vorgänge im Nierentubulus

Von

ROBERT HILLY

I Einleitung

Die rasche Entwicklung enzymhistochemischer Methoden führte zu einer Reihe neuer Erkenntnisse über Beziehungen zwischen Struktur und Funktion im Nephron. Die Lokalisation einer Enzymaktivität im intakten Gewebe bildet zunächst eine wertvolle Ergänzung biochemischer Analyse. Die eigentliche Bedeutung der Enzymhistochemie liegt jedoch in der Möglichkeit geringe funktionelle Veränderungen im Gewebe zu erfassen, welche weder histologischer Betrachtung noch biochemischer Untersuchung am Homogenat zugänglich sind.

Bis jetzt gebräuchliche histochemische Methoden haben nicht genügt um initiale Störungen im Enzymmetabolismus auf dem Niveau der Zelle zu erfassen. Das liegt zur Hauptsache an der ungenauen Lokalisation der verwendeten Fermentreaktionen im Gewebsschnitt. Das Studium der Pathologie der Zelle verlangt keine histochemische sondern eine cytochemische Methodik. Die Anwendung der histochemischen Technik beschränkte sich deshalb gerade bei Untersuchungen auf dem Gebiete der Nierenpathologie weitgehend auf das Studium augenfälliger regenerativer Veränderungen (1).

Es muß betont werden daß die kritische Interpretation einer Enzymreaktion im Gewebsschnitt großen Schwierigkeiten begegnet. Neben den Eigenschaften des Enzyms beeinflußt die Art der Herstellung des Gewebsschnittes und der Ablauf der chromogenen Reaktion die histochemische Lokalisation (2).

Der Überwindung der den klassischen Methoden anhaftenden Nachteile durch die Entwicklung exakter cytochemischer Methoden für die Darstellung oxidativer Enzyme möchte ich den Hauptteil der folgenden Ausführungen widmen.

II Hydrolytische Enzyme

Die histochemischen Reaktionen zum Nachweis hydrolytischer Aktivität zeigen vor allem den Mangel einer klaren Substratspezifität. Durch Verwendung von Enzyminhibitoren läßt sich

vielfach eine Aktivität enger umschreiben. Eine genauere Charakterisierung der dargestellten Fermentreaktion fällt jedoch wegen der geringen Auswahl an geeigneten chromogenen Substraten dahin. Die nachfolgende Tab. 1 zeigt die Lokalisation einiger hydrolytischer Enzyme im Nephron.

Tabelle 1 Lokalisation und relative Aktivität hydrolytischer Enzyme der Ratteniere

Enzym	Methode	Struktur ¹							
		Gl	PT I	IT II	II	D	GI	NI	
Alkal. Phosphatase	Azofarbstoff [PEARSE (3)]	±	3	3	0	0	0	0	
Saure Phosphatase	Azofarbstoff [GROON und PEARSE (4)]	±	2	3	2	1	1	1	
5 Nucleotidase	Ca CoS [PEARSE und REIS (5)]	±	1	1	0	0	0	0	
Phosphorylase	Glykogen PAS [TA KACCHI und KURIKI (6)]	0	0	0	±	2	2	2	
ATPase	Ca CoS [PADYKULA und HERMAN (7)]	3	3	3	2	0	0	0	
Phosphamidase	Pb S [MEYER und WEIZMANN (8)]	0	3	3	2	1	1	1	
Esterase (unspez.)	Indoxyl [HOLT und WITTHERS (9)]	0	3	3	1	1	2	1	
β D Glucuronidase	Gamma Hydroxychinolin [FISHLIN und BAKER (10)]	0	3	3	1	2	1	1	
β D Galactosidase	Azofarbstoff [RUTY et al. (11)]	1	3	3	2	3	1	1	
Leucin Aminopepti- dase	Azofarbstoff Cu [NACHLAS et al. (12)]	0	0	3	2	0	0	0	

durch Verwendung Halogen substituierter Indoxylsubstrate erzielt werden. Mit Indoxylsubstraten wurde auch der einzige ernsthafte Versuch unternommen, die Kinetik der Enzymreaktion in situ abzuklären (13). Die funktionelle Bedeutung der dargestellten hydrolytischen Enzyme ist kaum erforscht. In vivo wirken diese Fermente wahrscheinlich vorwiegend als Transferasen und nicht als Hydrolasen (14).

III Oxydative Enzyme

1 Cytochemische Lokalisation der Aktivität von Dehydrogenasen und Diaphorasen Neue Methoden zur Darstellung wasserstoffübertragender Fermente weisen vor allem zwei Vorteile auf: die genaue cytochemische Lokalisation der Aktivität und die strenge Substratspezifität der Enzymreaktion. Als Indikatoren dieser Fermentaktivität werden wasserlösliche Tetrazolumsalze verwendet, die nach Aufnahme von Elektronen zum unlöslichen Formazanpigment reduziert werden. Die Reaktion ist in biologischen Systemen irreversibel. Der entwickelte Farbstoff ist der Enzymaktivität proportional (1). Die meisten Formazane bilden im Gewebsschnitt grobe kristalline Ausfällungen und sind für eine genaue Lokalisation ungeeignet. HACHIDA et al. (16) gelang es 1967 durch Verwendung von Nitro-substituiertem Tetrazolum ein stark substantielles Formazan zu erhalten und Bernsteinsäuredehydrogenase intracellulär zu lokalisieren. Dasselbe Resultat wurde im gleichen Jahre von PEARSE (17) erzielt. Er verwendete ein Thiazol-substituiertes Monotetrazol (18), dessen Formazan einen stark substantiellen Kobaltkomplex bildet. Dieses Prinzip erlaubt es Succinodehydrogenase intramitochondrial zu lokalisieren (19). Isolierte Mitochondrien wie auch Mitochondrien im frischen Gewebsschnitt zeigen die Enzymaktivität in Form von Punkten von etwa $0,3 \mu$ Durchmesser, welche sich in regelmäßigen Abständen bis zu 8 an der Zahl in der Organelle ablagern. Die Größe der Formazanablagerungen verändert sich mit einer Volumenzunahme der Mitochondrien. Eine geeignete Modifikation dieser Methode erlaubt die intramitochondriale Lokalisation von DPN^+ und TPN^+ Diaphoraseaktivität (20), wie auch die Darstellung einer Reihe Coenzym-abhängiger Dehydrogenasen (21). Die Aktivität der letztgenannten Enzyme konnte ebenfalls intramitochondrial lokalisiert werden. Die folgende Tab. 2 zeigt die Verteilung cytochemisch lokalisierter Aktivität von Dehydrogenasen und Diaphorasen im Nephron der Pattenmaie (21).

Jede Veränderung des Zellstoffwechsels ist unmittelbar gefolgt von Verschiebungen im gekoppelten Ablauf der oxydativen Vorgänge zur Aufrechterhaltung der Energiezufuhr. Mit den genannten Methoden wird es möglich nachzuweisen, daß Veränderungen in der Oxydation eines bestimmten Substrates in Einzelzellen eines Gewebsverbandes in unterschiedlicher Weise eintreten. Histologisch gleichartige Zellen erweisen sich als funktionell durchaus heterogen.

2 Strukturelle Veränderungen der Mitochondrien In der Nierenzelle (wie in anderen Geweben) ist die Aufnahme oder

Tabelle 2 Lokalisation und relative Aktivität von Dehydrogenasen und Daphorasen der Ratte

Coenzym	Dehydrogenasen												Daphorasen	
	DPV												DPV	TPV
	Serinat	2-Oxoglutarat	Malat	α -Glycerolphosphat	Glutarat	β -Hydroxybutyrat	Acetacetyl	Lactat	Glycerol-3-phosphat	2-Oxoglutarat	Glutarat	Malat		
Substrat														
Struktur														
Glomerulus	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0
endothel														
Proximaler	4	3	3	3	3	1	3	3	0	2	1	1	2	2
Tubulus														
Henlesche Schleife														
absteig. Teil	0	3	3	4	4	4	3	4	1	4	0	1	4	3
dünner Schenkel	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1
aufsteig. Teil	4	2	2	2	2	2	2	2	1	1	0	1	2	2
Distaler Tubulus	3	2	2	2	2	2	2	2	3	1	0	0	2	2
Sammelrohr	0	2	2	2	2	0	2	2	0	1	0	0	2	1
(Papille)														

1 Maßstabszahl: 0—4 = relativ geschätzte Aktivität

Abgabe von Elektrolyten gegen eine chemische Potentialdifferenz an die Funktion der Mitochondrien gebunden (22). Die energiebedürftigen Vorgänge sind abhängig von einer intakten oxidativen Phosphorylierung, letztere wiederum ist direkt abhängig von einer

struktur stets der unspezifische Ausdruck einer statischen Struktur der Zelle. Die Schwellung der Mitochondrien vor

lichen Tetrazoliummethoden ist es einfach in vivo eingetretene Veränderungen am Mitochondrion im dünnen Gewebsschnitt sichtbar zu machen. Die nachweisbaren Fermente der Atmungskette sind eng an die Mitochondrienstruktur gebunden. Die Schwellung eines Mitochondrion führt zu einer gesteigerten Enzymaktivität, welche ihrerseits auf die Entkoppelung der Phosphorylierung folgt (27). Dieser Prozeß äußert sich in Konfluenz

und starker Vergrößerung der reaktiven Punkte. Dem Anstieg der oxydativen Aktivität folgt ein Aktivitätsverlust mit weiterer, nun weitgehend irreversibler Strukturveränderung.

3. Anwendungen der Methode auf die Cytopathologie der Niere.

a) *Alimentärer Magnesiummangel* In vitro können schwere Veränderungen der Funktion aktiv atmender Mitochondrien durch Herabsetzung der Magnesiumkonzentration des Mediums induziert werden (28). Bei alimentärem Magnesiummangel der Ratte konnte mit cytochemischer Methode nachgewiesen werden, daß derartige Mitochondrienveränderungen im Nierenepithel sehr früh auftreten (29). Sie stehen am Beginn einer Reihe cytochemisch erfäßbarer regressiver Veränderungen, die die Zellnekrose einleiten.

Magnesiumionen sind für die Aufrechterhaltung der Mitochondrienstruktur sowie für die oxydative Phosphorylierung erforderlich (30) und finden sich im Mitochondrion komplex an Adenosin triphosphat gebunden. Dieser Komplex ist labil. Magnesiumionen können durch Calciumionen aus ihrer Bindung gelöst werden (31). Extrem Magnesium arme Ernährung führt nach 3 Tagen zum Abfall der Konzentration des Plasma Magnesiums und gleichzeitig zur Mitochondrienschwellung im distalen Teile des proximalen Tubulus (29). Im weiteren Verlaufe des Versuches steigt das Plasma Calcium sowie das gewebsgebundene Calcium an, die Mitochondrienveränderungen werden stärker und resultieren nach 9 Tagen in einem weitgehenden Aktivitätsverlust distaler Abschnitte des proximalen Tubulus. Diese Aktivitätsverminderung betrifft hauptsächlich die nachweisbaren Enzyme des Krebszyklus. Zu diesem Zeitpunkt treten intracelluläre Calciumablagerungen auf, wahrscheinlich infolge Bindung von Calcium an Metaboliten wie Citrat. Die fortgeschrittene Aktivitätsverminderung ist irreversibel und ist von Zellnekrose gefolgt.

Im Prinzip ähnliche Veränderungen der Mitochondrienstruktur und Funktion finden sich wiederum unter Bevorzugung der proximalen Tubulusabschnitte bei Hypercalcämie, hervorgerufen durch Vitamin D Überdosierung (32). Auch hier ist die Mitochondrienschädigung anscheinend zurückzuführen auf Verschiebung der intracellulären Mg^{++}/Ca^{++} Relation zugunsten von Ca^{++} .

b) *Natriumstoffwechsel und experimentelle Hypertension* Werden Ratten mit NaCl belastet und wird zudem Cortexon (DCA) in hohen Dosen verabreicht, stellt sich Hypertension ein mit Natriumretention und Vermehrung der extracellulären Flüssigkeit. Die sichtbaren Veränderungen am Tubulus bei dieser Versuchsanordnung sind folgende: als erstes (nach etwa 5 Tagen) zeigt sich ein starker

Ansteigen der Oxydation im proximalen Tubulus in seiner ganzen Ausdehnung mit Auftreten leichter Mitochondrienschwellung sämtlicher Epithelien Diese Veränderung wird bei Anwendung aller Dehydrogenase und Diaphorase Substrate gleichartig beobachtet In der zweiten Woche des Versuches tritt eine stärkere und

Schleite Das letztere Tubulussegment ist teilweise durch mit desquamierter Epithelien sowie umschriebene Proteinausfällungen blockiert Die Prozesse im proximalen Tubulus können bei Ausdehnung des Versuches über 3 Wochen bis zum Erlöschen der oxydativen Funktion zahlreicher Zellen verfolgt werden Im Schaltstück des distalen Tubulus sowie in den medullären Abschnitten der Sammelrohre findet sich eine Aktivitätszunahme in Schaltzellen vor allem DPN abhängiger Enzyme Der distale Tubulus ist nicht verändert mit Ausnahme eines bestimmten Segmentes im juxtamedullären Bereiche der Macula densa

Die Macula densa besitzt eine hohe Aktivität der TPN ab



am distalen Tubulus beobachtet werden sind offenbar eine Antwort auf Änderungen im Elektrolytgehalt des Ultrafiltrates und stehen unter hormoneller Kontrolle $NaCl$ Überdosierung allein ohne Zugabe von DCA führt zu bedeutend geringeren Zellver

Glucose in Zellen der Macula densa verändert sich auch bei Drosselungsdruck der Ratte entsprechend dem Reningehalt der Nieren (36) Glucose 6 Phosphat Dehydrogenase findet sich nach einseitiger Klammerung der Nierenarterie in den Macula densa Zellen der ischaemischen Niere vermehrt während diese Aktivität in der kontralateralen Niere stark abnimmt Im weiteren werden in der kontralateralen unbehandelten Niere Tubulusveränderungen beobachtet die denjenigen nach $NaCl$ Cortison Überdosierung sehr ähnlich sehen

c) *Experimentelle Nephrose* Veränderungen mitochondrialer Enzyme wurden an einer weiteren Nierenschädigung untersucht die mit Ödembildung und Ascites einhergeht der Aminonucleosid Nephrose der Ratte (37-39) Nach taglicher Injektion von 170 mg/100 g Körpergewicht 6 Dimethylaminopurin 2 Amino 2 Ribose

den ganzen proximalen Tubulus aus wobei dessen distale Abschnitte dilatieren Der distale Tubulus ist nur geringgradig betei-

nehmen Es sind neuerdings Untersuchungen bekannt geworden die für gesteigerte Aldosteronsekretion bei Aminonucleosidnephrose sprechen (39-40) Sie weisen auf einen direkten Einfluß der Mineralocorticoide auf die Regulation der Oxidationsvorgänge im proximalen Tubulus hin

nere sichtbar Um die Tubulusveränderungen besser zu erkennen wurden die Diuretica über längere Zeit verabreicht Die Tiere erhielten Mercururide Natrium (Mercurhydrin) Acetazolamid (Diamox) sowie Hydrochlorothiazid (Fudrex) in einer Dosis von 2mal täglich 5 mg/kg Körpergewicht Die Versuche wurden bis zu 6 Wochen ausgedehnt

Mercurhydrin führt nach 10 Tagen zu einer gleichförmigen Mitochondrienschwellung im distalen Tubulus vorwiegend im distalen Teile des aufsteigenden Schenkels und im Mittelstück (Abb 1) Damit ist eine Aktivitätsvermehrung besonders der Succinoxidhydrogenase verbunden Im proximalen Tubulus findet sich eine unregelmäßige Mitochondrienschwellung im Mittelteil Nach 30 Tagen Verabreichung sind dagegen schwere Veränderungen am proximalen Tubulus eingetreten die nun vor allem die distale Abschnitte betreffen (Abb 2) Es zeigt sich hier eine starke unregelmäßige Mitochondrienschwellung die begleitet ist von Verminderung der Aktivität fast sämtlicher Dehydrogenasen Im distalen Tubulus tritt ebenfalls Aktivitätsverminderung ein jedoch in geringerem Ausmaß Diese Befunde sind nicht vereinbar mit früheren Untersuchungen über die Aktivität der Succinoxidhydrogenase nach Verabreichung toxischer Dosen von Quecksilberdiuretica (4) Sie decken sich auch nur teilweise mit Angaben über



Abb 1 Mercurhydrin 10 Tage. Mit einem anderen Teilung im d. linken Tubulus (links P. 13) sowie in E. n. l. n. n. prox. n. der Tubuli. Nach dem Hydratations- > 60 mal

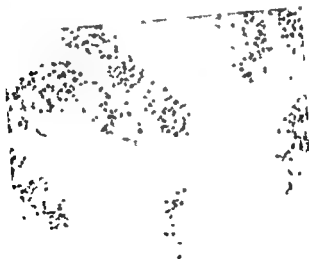


Abb 2 Mercurhydrin
Aktivitätsverlust in d.



4) b) 3 Acetanzolid 10 Tage bis 12 teigartig. 1 glatte orange Urtationieren
gefärbung in Zellen es sind für die Zeit aus dem anderen genau 100 mal



Abb. 4: Hydrolyseverlauf über 1 Tag. D: totale T / L- und M-Gehalteinwirkung und
Leitfähigkeit im Vergleich zu einem analogen natürlichen Sammelnetzwerk
aus natürlichen Kalksteinen.

die Lokalisation der Verminderung nachweisbarer Protein gebundener Sulfhydrylgruppen im Niernepithel (42-43). Die von BARROU und KALNITZKY (44) angegebene Hemmung der Succinoxidase durch Quecksilber tritt in vivo anscheinend nur nach Verabreichung sehr hoher Diureticadosen ein. Neuere Untersuchungen von KESSLER et al. (45) am Hund zeigen keinen Zusammenhang zwischen der renalen Anreicherung und Ausscheidung verschiedener Quecksilberverbindungen und ihrer diuretischen Aktivität. Die letztere scheint nicht abhängig zu sein von direkter Blockierung reaktionsfähiger Sulfhydrylgruppen am Enzym, sondern allein von der sterischen Konfiguration der wirksamen Verbindung. Die vorliegenden cytochemischen Befunde sind mit dieser Ansicht vereinbar. Sie vermögen zunächst jedoch keinen weiteren Aufschluß über den Mechanismus zu geben, der zur Mitochondrienveränderung und damit zur Beeinflussung der Zellatmung führt.

Nach Verabreichung von *Acetazolamid* sind ähnliche Mitochondrienveränderungen des distalen Tubulus wie nach Verabreichung von *Mercurhydrin* zu erkennen (Abb. 3). Mitochondrienveränderungen im proximalen Tubulus treten nach *Acetazolamid* jedoch erst nach längerer Behandlung auf und erreichen nie ein so starkes Ausmaß. Sie sind regelmäßig über sämtliche Abschnitte der proximalen Konvolution verteilt. Wird Diurex über 4 Wochen verabreicht, ist eine Aktivitätsverminderung vor allem der Succinocydrogenase in den Schaltzellen der proximalen Sammelrohrsegmente nachzuweisen.

Hydrochlorothiazid steht in seiner Wirkung auf die mitochondriale Aktivität und Struktur etwa in der Mitte zwischen *Mercurhydrin* und *Acetazolamid*. Die Veränderung im distalen Tubulus ist die gleiche wie sie nach kurzdauernder Verabreichung des Hg-Diureticum eintritt (Abb. 4). Eine mäßig stark auftretende Mitochondrienschwellung im proximalen Tubulus ist auf distale Abschnitte konzentriert. Es ist auffallend, daß im Falle von *Hydrochlorothiazid* die Mitochondrienschwellung auch bei langdauernder Behandlung nicht fortschreitet. Man kann diesen Befund als Ausdruck einer limitierten und gesteuerten Beeinflussung der Energieübertragung im Mitochondrion betrachten. Die nach langer dauernder Applikation diuretisch wirksamer Substanzen auftretenden Mitochondrienveränderungen im Tubulussystem der Ratteniere sind schematisch in Abb. 5 zusammengefaßt.

Es ist z. Z. nicht möglich, die Wirkung der verschiedenen Diuretica auf die Struktur der Mitochondrien bestimmter Tubulus

abschnitte zu erklären. Bei Betrachtung des Wirkungsmechanismus dieser Substanzen lassen sich jedoch gewisse Anhaltspunkte gewinnen.

Organische Hg Verbindungen wirken durch Blockierung des tubularen Transportmechanismus für Na^+ und Cl^- (46) vor allem

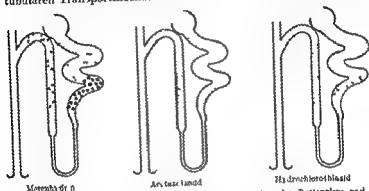


Abb 3 Ausmaß der Mitochondrienanschwellung im Tubulus nach der Applikation verschiedener Diuretika. Stärkere Anschwellung ist gleichbedeutend mit Ver-
minderung der oxydativen Aktivität.

im proximalen Tubulus (47). Eine gewisse Wirkung auf den distalen Tubulus ist auf Grund des verminderten K^+ Austausches wahrscheinlich (49). Eine direkte Beeinflussung intramitochondrialer Fermente ist anzunehmen, da Hg Diuretika zu einem beträchtlichen Teile an die mitochondriale Zellfraktion gebunden werden (49). Hg^{++} führt in vitro zu Mitochondrienanschwellung (26). Die besonders starke Veränderung im distalen Teile des proximalen Tubulus läßt sich durch die bevorzugte Anreicherung von Hg Diuretika in diesem Abschnitt erklären. Mittels Autoradiographie am isolierten Nephron konnte Hg^{203} markiertes Mercurhydrat in diesem Teile des Tubulus nachgewiesen werden (50).

Die Wirkung von Acetazolamid und möglicherweise von Hydrochlorothiazid auf die Mitochondrien des distalen Tubulus konnte aus der Hemmung des distalen H^+ Transportes erklärt werden (51). Es wäre denkbar, daß die in beiden Fällen auftretende vermehrte K^+ Ausscheidung zu einer relativen Verminderung des intramitochondrialen Kaliums und zu einer vermehrten Hydratation der Organellen führt. Eine enge Beziehung zwischen Mitochondrienstruktur und intramitochondrialer Kaliumkonzentration wurde in vitro nachgewiesen (52). Kaliumionen sind für die Aufrechterhaltung der oxydativen Phosphorylierung notwendig (53).

Die Resultate derartiger *in vitro* Versuche lassen sich in direkte Verbindung bringen mit Zellveränderungen wie sie nach Kaliummangel *in vivo* auftreten

e) *Alimentärer Kaliummangel* Kaliumarme Ernährung führt bei der Ratte nach 10—20 Tagen zu ausgedehnter Mitochondrien schwellung im ganzen Tubulussystem (54) Diese Veränderung ist begleitet von einem Neuauftreten von Succinodehydrogenase Aktivität in den Sammelrohren der Papille Dazu tritt eine Zunahme der Aktivität TPN abhängiger Enzymsysteme in distalen Tubulusabschnitten mit Einschluß der Sammelrohre (55) Während bei Kaliummangel eine wesentliche Beeinträchtigung der Respiration im proximalen Tubulussystem eintritt lassen sich adaptive Veränderungen im Enzymgehalt der distalen Abschnitte des Nephrons verfolgen

IV Schlußfolgerung

Die Verteilung hydrolytischer und oxydativer Enzymaktivität weist auf die außerordentlich komplexe Natur metabolischer Abläufe im Nephron hin Besonders augenfällig wird die stark unterschiedliche funktionelle Wertigkeit einzelner Zellabschnitte beim Studium der Mitochondrienfunktion Die an mehreren Beispielen demonstrierte Anwendung cytochemischer Methoden zeigt die außerordentliche Heterogenität der Mitochondrien hinsichtlich Enzymaktivität und Reaktion auf metabolische Veränderungen Von wenigen Ausnahmen abgesehen sprechen die Mitochondrien innerhalb einer Einzelzelle verschieden stark auf schädigende Einflüsse an Diesen Reaktionen entsprechen feine Alterationen im Energiehaushalt

Die biochemische Analyse eines Gewebshomogenats oder einer Zellfraktion erlaubt nur den Mittelwert einer großen Zellpopulation zu erfassen Man vergißt leicht daß in einem heterogenen System die umschriebene Veränderung einer Komponente der gebräuchlichen quantitativen Untersuchung nicht zugänglich wird Dies gilt besonders für ein derart komplex strukturiertes und hoch differenziertes Organ wie die Niere Es ist deshalb zu erwarten daß die Entwicklung und Anwendung exakter cytochemischer Methoden (56) einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung des Enzymchemismus der Zelle leisten werden

Herrn P. D. Dr. F. Gross danke ich für seine Hilfe bei der Durchführung einer Reihe der mitgeteilten Versuche

Zusammenfassung

1 Die verschiedenartige Lokalisation hydrolytischer und oxydativer Fermentaktivität in der normalen Niere weist auf eine ausgeprägte funk

betont man nach D.A. sowie bei einer Nephrose diskutiert auf Mitochondrienveränderungen in der Niere bei Mg- und K-Mangel wird hingewiesen.

4. Die Macula densa des distalen Tubulus zeigt eine hohe Aktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase. Die Veränderungen dieser Enzymaktivität bei verschiedenen Formen experimenteller Hypertension werden besprochen.

5. Chronische Nierenschädigung durch osmotisch wirksame Substanzen führt

proximalen Konvoluten. Quecksilberdiuretika führen zu bedeutend stärkeren Alterationen mitochondrialer Aktivität im proximalen Tubulus.

Summary

1. The varying localization of hydrolytic and oxidative enzymatic activity in the normal kidney is evidence of the marked functional heterogeneity of the tubular cells within the anatomically variable segments of the nephron. In the kidney of the rat the activity is fairly evenly distributed

5 Chronic administration of diuretic substances leads to alterations in mitochondrial enzyme activity in the distal and proximal tubule The

chondrial activity in the proximal tubule

Résumé

1 La localisation variable de l'activité enzymatique hydrolytique et oxydative dans le rein normal indique une diversité fonctionnelle très marquée des cellules tubulaires dans le cadre des «entités anatomiques» du néphron. Dans le rein du rat, l'activité enzymatique n'est assez régulièrement répartie sur tous les secteurs tubulaires que pour les hydrolases en relation avec la fraction lysosome, et pour une série de déshydrogénases dépendant du DPN. La répartition de ces dernières correspond à peu près à la densité des mitochondries dans les divers secteurs tubulaires.

Literatur

- 1 WACHSTEIN M. J. Histochem. Cytochem. 3, 246 (1955)
- 2 NACHLAS, M. M., A. C. YOUNG and A. M. SELIGMAN. J. Histochem. Cytochem. 5, 565 (1957)
- 3 HESS, R. and J. P. COHEN. J. Biol. Chem. 239, 1000 (1964)
- 4 HESS, R. and J. P. COHEN. J. Biol. Chem. 239, 1000 (1964)
- 5 HESS, R. and J. P. COHEN. J. Biol. Chem. 239, 1000 (1964)
- 6 HESS, R. and J. P. COHEN. J. Biol. Chem. 239, 1000 (1964)
- 7 (1952)
- 8 1952)
- 9 3, 153 (1955)
- 10 tochem 5 161

- 8 MEYER J and J P WEINMAN J Histochem Cytochem 3 131 (1955)
- 9 HOLT S J and R F J WINTERS Proc Roy Soc Lond Biol Sc 148 570 (1958)
- 10 FISHMAN W H and J P BAKER J Histochem Cytochem 4 570 (1956)
- 11 RUTENBERG A M and H R TENDERO B MOVIE R TEAGUE and A M SELIGMAN J Histochem Cytochem 6 177 (1958)
- 12 NACHLAS M M D T CRAIGHEAD and A M SELIGMAN J Histochem Cytochem 5 961 (1957)
- 13 HOLT S J and D C O'SULLIVAN Proc Roy Soc Lond Biol Sc 149 465 (1958)
- 14 DIXON M and F C WELSH FINEARTS London 1958
- 15 KUN F and L G ANDERSON 1944 (1947)
- 16 NACHLAS M M K C TROTT and S C CHEN and A M SELIGMAN J Histochem Cytochem 5 41 (1957)
- 17 PEARSE A C J Histochem Cytochem 5 515 (1957)
- 18 BEYER H O T J Biol Chem 194 10 (1954)
- 19 SCARFELLI D C and A C F PEARSE Anat Rec 122 137 (1958)
- 20 SCARFELLI D C R HEYS and A C F PEARSE J Bophys Biochem Cytol 4 47 (1958)
- 21 HEYS R D C SCARFELLI and A C F PEARSE J Bophys Biochem Cytol 4 53 (1958)
- 22 BARTLEY W and R F DARTLEY Biochem J 37 (1954)
- 23 McFARLANE M C and A C SPEYER Biochem J 41 503 (1953)
- 24 LEHNINGER A I Harvey Lect 49 16 (1953 1954)
- 25 BEYER R F J FINEARTS H LAW and T BEYER Exper Cell Res 8 896 (1955)
- 26 TATLEY D F J Biol Chem 22 1 (1956)
- 27 LAFFALO J Helvet physiol pharmacol acta 11 157 (1953)
- 28 BALTSCHEFFSKY M Biochim biophys acta 20 38 (1957)
- 29 HEYS R I MCLINTYRE A ALLEN and A C F PEARSE Brit J Exper Path 40 80 (1959)
- 30 LAFFALO J Helvet physiol pharmacol acta 11 142 (1953)
- 31 ERNSTER L and H LAW Exper (M Res Suppl 3 133 (1955)
- 32 SCARFELLI D C G TRENNER and A C F PEARSE In Vorbereitung
- 33 HEYS R and F C AMER J Physiol (im Druck)
- 34 SMITH H Principles of renal physiology New York 1958 p 98
- 35 DODDMAN R J Vitamins and Horm 331 (1957)
- 36 HEYS R and A C F PEARSE Brit J Exper Path 40 243 (1959)
- 37 FREY S I ANTONOWICZ J M CHAIL and J METCOFF Proc Soc Exper Biol Med 49 44 (1955)
- 38 FIFIELDSON F H J W DRAKE and L PERANT J Laborat Clin Med 40 477 (1957)
- 39 SINGER B Endocrinology 60 470 (1957)
- 40 DANCIGTA D N KALANT and C J P GIBOLD Proc Soc Exper Biol Med 100 60 (1959)
- 41 MUSTAKALIZ H K and A TELKKA Science 118 770 (1953)
- 42 BARN R C and J B LANGLEY J Pharmacol Exper Therap 114 35 (1956)
- 43 CAHILL L J A FARAH and H V DI BENEVO J Pharmacol Exper Therap 114 390 (1956)
- 44 BARRON F B C and G KALNITZKY Biochem J 41 310 (1947)
- 45 KESSLER R H R LOZAN and R F PITT J Clin Invest 36 656 (1957)

- 46 PITTS, R F, and O W SARTORIUS *J Pharmacol Exper Therap* **11** 161 (1950)
- 47 BERLINER R W *Ann N Y Acad Sc* **71**, 324 (1958)
- 48 BERLINER, R W, T J KEVNEY JR and J ORLOFF *Amer J Med* **11**, 274 (1951)
- 49 GREIF, R L, W J SULLIVAN, E ■ JACOBS and R F PITTS *J Clin Invest* **35** 38 (1956)
- 50 DARNADY, E M, and F STRANACK *Proc Soc Exper Biol Med* **100**, 658 (1959)
- 51 PITTS, R F *Amer J Med* **21**, 745 (1958)
- 52 AMOORE, J E, and W BARTLEY *Biochem J* **69**, 223 (1958)
- 53 PRESSMAN, B C, and H A LARDY *Biochim biophys acta* **19** 482 (1955)
- 54 HESS, R u A G E PEARSE *Unveroffentlichte Versuche*
- 55 PEARSE, A G E, and C R MACPIERSON *J Path Bact* **75**, 69 (1958)
- 56 PEARSE, A G E *J Clin Path* **11**, 520 (1958)

Diskussion

schwellung nur eine Verminderung der Molarität innerhalb der Zellen von Bedeutung ist

[illegible]

FRF: Haben Sie Erfahrung mit der synthetischen Darstellung der Carboanhydrase?

Reage: Ich habe mir zum Vergleich die jetzt beschriebenen Reaktionen für arboreszenz geprüft und habe sowohl in der ursprünglichen Methode von HILF als auch bei den Modifikationen von BLATY FALCO und HAZEN keine guten Erfahrungen gemacht. Ich konnte diese Resultate nicht bestätigen.

Fl. FT. W. r. haben a. ch. sel. r. a. hl. bte. k. r. fl. r. n. ge. dam. t. ge. ma. ht.

Dr. W. Ich möchte H. m. Hr. frag. wie er sie Mitochondrien
s. hewellung definiert. Man kann auf einen solchen Ansatz nicht ankre-
als Farbstofftropfen erh. einer B. in einer St. an. el. h.
tronenmikroskopchen Untersuchung. Ich kenne daß die Mitochondrien
aus sehr charakterist. h. W. in der Struktur. Sie sind teils
die Beziehung zu einem dem was in der Zelle mit der Form und der
wirklichen Größe der Mitochondrien. Die zweite Frage. Sie sind
etwas rasch an der Frage. Die h. in der Zelle. Die Mitochondrien
vorbegegangen. Ich möchte wurde. Ich möchte Hr. W. noch etwas dazu
sagen?

Hesse W. erwähnt an der Pusan-nali geru ge als Punkte der Blinder von etwa 0,3, Durchmesser in regelmäßigen Abständen in der Längsachse des Mitochondrions gemessen. Zwischen den Partikeln liegen in der Regel 2-3 freie, regelmäßige, punktförmige Formazanslagerungen. Diese Lagerungen sind in der Struktur des Mitochondrions bezogen. Sie treten in Mitochondrien im Gewebe nach der Geburt von 1-2 Jahren nach der Inzucht in der Inkubation in selbst Tetrastelaten (M. Linn.) und ist mit sämtlichen der verwendeten Substanzen 2. 1923.

HEFENGLIEDER Und d o Schwer an 1

1844 Bei einsetzender Mitochondrienvermehrung dehnen sich die Formazanpunkte entlang der Verbreiterung der Membranoberfläche der Organelle aus und konfluieren. Bei extremer starker Vermehrung bildet die Mitotat auf einer peripheren Abschnitt der Lipoproteinmembran der entstehenden Blase beschränkt.

f 8095 Es ist eigenartig, daß bei Beschreibung der enzymatischen Aktivitäten in den Versuchsbeschreibungen das Enzym erwähnt

¹ Histoclin e 1^o 92 (1988)

wird Die Zusammenhänge zwischen Renin Aktivität die wir als pressorische Wirkung eines Nierenextraktes darstellen können und morphologischen

eine Zunahme der Granula mit einer gesteigerten pressorischen Aktivität einher

REUDI Bei der Ratte oder?

GROSS Dies findet sich nicht nur bei der Ratte sondern auch beim Kaninchen Und nun ist es sehr interessant daß Dr Hess eine gleiche Parallelität in bezug auf die Glucose 6 phosphatdehydrogenase in den Mitochondrien der Macula densa zeigen konnte Ob dies unabhängige

Kochsalz überdosiert wird Dabei ist aber zu berücksichtigen daß diese Vorgänge zu ihrer vollen Entwicklung 3—4 Wochen benötigen Nach 8 Tagen bis 2 Wochen sind zwar schon Veränderungen nachweisbar aber die Reaktion ist noch nicht voll ausgebildet Dies kann an unseren Methoden liegen Wenn wir den Gehalt an pressorischen Substanzen in der Niere

HERKFN Ich bitte um Auskunft über die Dosierung von Kochsalz und

68099 Desoxycorticosteron dient nur als Verstärker der Kochsalzwirkung. Sie können mit Kochsalz wenn die es genügend lange geben gleiche qualitative Veränderungen voll nicht ganz im gleichen Ausmaß erzielen aber erst nach längerer Zeit.

FRAGEN Wie viel Kuchenzug geben Sie?

FRONK 1—20%ige Kochsalzlösung als Trinkflüssigkeit. Desoxycorticosteron hat nur den Vorteil daß der Prozeß verkürzt wird. Das gleiche gilt auch mit Aldosteron nur müssen davon relativ höhere Dosen gegeben werden als von Desoxycorticosteron.

HEINTZ Geht es auch mit DOCA alle n?

Nahrung extrem natriumarm ist oder wenn die Natriumreserven fehlen

immer vorgestellt haben, daß die Steroide am distalen Tubulus stärker wirken.

II: 55 Wurden Veränderungen in der neuronalen Aktivität nach Eingabe der Daten in das Programm beobachtet? Falls ja, welche?

In Tubulus waren je nach dem Typus des verwendeten Diureticums verschiedene und bei Hg Diuretica wie es ist am stärksten ausgesprochen.

Der Angriffspunkt eines Diuretikums kann nach den vorliegenden Versuchen nicht eindeutig mit der Lokalisation der Mitochondrienschwellung identifiziert werden. Eine enge Beziehung scheint jedoch im Hinblick auf autoradiographische Untersuchungen wahrscheinlich.

CHASS: Wie weit sind die von Ihnen gefundenen Mitochondrienveränderungen reversibel bzw. nach welcher Zeit werden sie irreversibel?

CH H. FRIDBERG: Our present concept of the physiology of the kidney emphasizes a difference in functional localization and similarly a difference in localization of the site of action of various diuretics. It seems to me that the changes you showed did not disclose that sharp distinction. It may be that the methods employed do not reveal specific functional disturbances. Perhaps you would mention whether or not any of these histochemical

parallel mit einer Abnahme der pressorischen Aktivität und umgekehrt geht eine Zunahme der Granula mit einer gesteigerten pressorischen Aktivität einher

REI BI Bei der Ratte oder?

CROSS Dies findet sich auch
 Kaninchen Und nun ist es sel
 Parallelität in bezug auf die
 Mitochondrien der Macula den

— 4 — über die Dosierung von Acetylcholin
 engen
 schnell
 nur in
 pl in t
 d viel
 ktion

GROSS: Das ist ein

er der Kochsalz
und lange geben
im gleichen Aus

Das cortico
Das gleiche geht
Dosen gegeben

an der Nierentubulus

was während wir uns doch
am distalen Tubulus stärker

Wie es

GROSS: Was weit sind die von Ihnen gefundenen Mitochondrien in Veränderungen reversibel bzw. nach welcher Zeit werden sie irreversibel?

Wie es
sich und
ein Aktiv
und kann

Wie es

studies have localised changes corresponding to specific diseases of the tubuli e.g. as in FANCONI'S syndrome or tubular acidosis

Hess Th. — 1951

ist also unabhängig von der Diurese ist

Hess KUBICEK und a. b. m. — 1951 — 1954 — 1956 — 1957

RICHTERICH Die Ammoniakausscheidung wird nur unterhalb eines kritischen Wertes der von der Species dem Urin p_H und der absoluten Ammoniakkonzentration abhängig ist durch das Urinzeitvolumen determiniert

KUSCHINSKY Ist das Urinzeitvolumen dann willkürlich geändert worden?

RICHTERICH Die Abhängigkeit der Ammoniakausscheidung vom Urinzeitvolumen unterhalb des kritischen Wertes läßt sich bei allen untersuchten Species (Mensch Hund Ratte Kaninchen Meerschweinchen) besonders deutlich durch experimentelle Variation des Urinzeitvolumens bei konstantem Urin p_H und gleicher Ammoniakkonzentration demonstrieren

KUSCHINSKY Und folgt die Ammoniakausscheidung?

RICHTERICH Die Ammoniakausscheidung wird unterhalb des kritischen Wertes unabhängig vom Urin p_H der Ammoniakkonzentration und der Ammoniakproduktion zu einer ausschließlichen Funktion des Urinzeit

ung deutlich ab so daß ein umgekehrtes Verhalten nach Predrason mindestens als Arbeitshypothese sinnvoll scheint Die bisher vorliegenden Untersuchungen über das adaptive Verhalten der Nierenenzyme sind allerdings unbefriedigend da immer Homogenate der ganzen Nieren

untersucht wurden wodurch natürlich selektive Veränderungen eines z. B. nur in den Sammelrohren lokalisierten Enzyms vermacht werden

festzustellen

HOLLANDER (to HEY): Have you noticed any histochemical effects of the diuretic on the macula densa or juxtaglomerular apparatus? Some early work with chlorothiazide has led us to believe that its antihypertensive action might be due to a suppression of a pressure mechanism in the kidney

chronically treated animals

Kaliumdiurese nach Dierix beobachtet haben was man beim Menschen in dieser Form nicht gesehen hat. Haben Sie einmal solche Versuche gemacht in denen Sie plasmatisch Kalium substituiert haben?

HEY: Derartige Versuche liegen nicht vor

HOFFMEISTER: Ich komme damit auf die Frage von Herrn SCHWARTZ zurück da es auch etwas dazu steht ob irgendwelche Veränderungen in den Mitochondrien durch Mineralaustauschvorgänge stattfinden können?

HESS: Das ist ein rechtiger Hinweis! Das Ausmaß der Mitochondrien schwellung mußte sich durch Zufuhr von verschiedenen Kationen modifizieren lassen

HILDESPRICH: Aus den Tabellen von Herrn HEY schien hervorzugehen, daß gewisse Fermentunterschiede in der aufsteigenden und absteigenden

Physiologie und Pharmakologie des Ionenaustausches in der Niere

Von
ROBERT F. PITT

Die These daß Ionenaustauschprozesse unter Beteiligung der Nierentubuli bei der Harnbereitung eine wesentliche Rolle spielen wurde erstmalig von HOMER SMITH (1) in seiner 1937 erschienenen Nierenmonographie postuliert. SMITH vertrat vor allem die Ansicht daß der Harn durch den tubulären Austausch von Wasserstoffionen für Natriumionen angesäuert wurde. Im Rahmen dieses Ionenaustausches werde das Natriumbicarbonat der Tubulusflüssigkeit in Kohlensäure umgewandelt, diese zerfällt in Wasser und Kohlendioxyd und letzteres diffundiert durch das Tubulusepithel zurück ins Blut. Andere im Tubulusharn befindliche Puffer werden bei diesem Vorgang teilweise in titrierbare Säure verwandelt. Ein Befund war es vor allem der schon damals diese Hypothese stützte: MONTGOMERY und PIERCE (2) machten im Verlaufe ihrer Mikropunktionstudien die Beobachtung, daß 0,33 molare phenolrothaltige Natriumphosphatlösung mit einem pH von 7,5 in den distalen Tubulus eines Frosches injiziert, innerhalb 60 sec die Farbe des sauren Indikators annimmt, da innerhalb des distalen Tubulus nur wenig oder gar kein Phosphat reabsorbiert wird (3). Ist die signifikante Ansäuerung am leichtesten durch den Austausch von Wasserstoff für Natriumionen erklärbar.

Während der letzten zwei Jahrzehnte wurde dieses Konzept der renalen Ionenaustauschvorgänge wesentlich erweitert und gefestigt. Obwohl nicht rigoros bewiesen, ist doch ein eindrucksvolles Ergebnismaterial verfügbar, welches den Schluß nahelegt, daß Ionenaustauschvorgänge nicht nur im Bereiche des distalen Tubulus wie ursprünglich angenommen, sondern im gesamten Nephron stattfinden.

Zu dem Zeitpunkt als Dr. ALEXANDER und ich (4) an diesem Problem arbeiteten, bestanden drei Theorien der Harnsäuerung. Diese sind schematisch in Abb. 1 dargestellt und können als Phosphat-Reabsorptionstheorie, Kohlensäure-filtrationstheorie und Ionenaustauschtheorie bezeichnet werden. Entsprechend der

Phosphat Reabsorptionstheorie wird ein Puffergemisch bestehend aus Mono und Dinatriumphosphat mit einem pH von 7.4 im Glomerulus abgefiltert. Dinatriumphosphat wird vollständig reabsorbiert und das zurückbleibende saure Mononatriumphosphat wird im stark sauren Harn von pH 4.8 ausgeschieden. Wir müssen hierbei auch annehmen daß das gesamte gefilterte Bicarbonat reabsorbiert wird. Wäre dies nicht der Fall, so würde die große

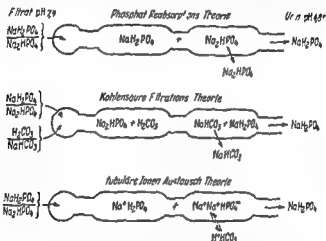


Abb. 1. Theorie über die Acidifizierung des Harnes ohne Phosphat Rücktransport. Die rechte Seite zeigt die Filtration des Harnes, die linke Seite die Reabsorption. (Aus R. F. PITTS u. N. S. ALEXANDER: Amer. J. Physiol. 134: 273 (1941)).

Menge des im Glomerulusfiltrat vorhandenen Bicarbonats die relativ kleine, saure Phosphatmenge titrieren das heißt neutralisieren und es wäre keinerlei titrierbare Säure zur Ausscheidung verfügbar.

Nierentubuli für Kohlensäure impermeabel waren und andererseits wenn das durch die Reaktion der Kohlensäure mit nicht flüchtigen Puffern gebildete Bicarbonat vollständig reabsorbiert würde. Dieser Vorstellung gemäß wurde die Umwandlung von nichtflüchtigen Puffern in titrierbare Säure erfolgen.

Entsprechend der dritten der Ionenaustauschtheorie werden Wasserstoffionen innerhalb der Nierenzellen gebildet und gegen im Tubulusharn befindliche Natriumionen ausgetauscht. Obwohl

die dabei auftretenden Wasserstoffionen letztlich dem Wasser entstammen besteht doch die Möglichkeit daß es sich bei der unmittelbaren Quelle um die Kohlensäure handelt die innerhalb der Zelle durch die Hydrierung von Kohlendioxyd entsteht

Man kann leicht die durch einen dieser drei Mechanismen täglich ausgeschiedene Menge titrierbarer Säure berechnen Hierbei zeigt sich daß der Phosphatreabsorptionsmechanismus durch die beschränkte Reabsorptionskapazität der Tubuli für dibasische Phosphat limitiert ist Der Kohlensäure Filtrationsmechanismus ist in ähnlicher Weise durch die glomerular gefilterte Kohlensäuremenge limitiert Beim Ionenaustauschmechanismus allein ist keine a priori ersichtliche Beschränkung der Austauschkapazität gegeben Dr ALEXANDER und ich (5) konnten am azidotischen Hund dem erhebliche Mengen von Puffer-salzen in Form von Natriumphosphat oder Kreatinin verabreicht wurden erstmalig zeigen daß unter solchen Bedingungen nur mehr titrierbare Säure ausgeschieden wird als auf Grund der Phosphat oder Kohlensäuretheorie möglich ist Durch dieses Ausschlußverfahren waren wir daher veranlaßt im Ionenaustausch den bei der Harnaureung wesentlichen Vorgang zu sehen

Ein Experiment von PETER LEONARD SCHREY und ALAN (6) zeigt an einer normalen Versuchsperson die Ergebnisse und Versuchsbedingungen eines repräsentativen Experimentes das uns zum Nachweis des Wasserstoff Natrium Austausches diente Durch Einnahme von Ammoniumchlorid am Vortag wurde eine mäßig schwere Acidose hervorgerufen Ihr Ausmaß ist durch die Bicarbonatkonzentration von 14,8 mMol pro Liter gegeben ein gegenüber dem Normalwert von 26—28 mMol signifikant reduzierter Wert und durch das Plasma p_{H_2} von 7,34 bzw 7,35 (im Mittel) betrug die Glomerularfiltration 100 ml/min Durch eine während des Experimentes durchgeführte Infusion von Natriumphosphat war es möglich die Plasma-phosphatkonzentration von dem Normalwert von 1,0 mMol/l auf 5,45—6,73 mMol/l zu erhöhen Die hohe Exkretionsrate von Phosphat hier 0,4—0,5 mMol/min ist der wesentliche Faktor dieses Experimentes Die gefilterte Phosphatmenge ergibt sich aus dem Produkt der Filtrationsrate und der Plasmakonzentration für Phosphat Aus der Differenz zwischen gefilterter und ausgeschiedener Menge kann die reabsorbierte Menge errechnet werden In ähnlicher Weise kann aus dem Produkt von Filtrationsrate und Plasmakonzentration der Kohlensäure die pro Zeiteinheit gefilterte Kohlensäuremenge errechnet werden Die dabei erhaltenen Daten zeigen daß das Harn p_{H_2} im Durchschnitt 4,6 betrug Da die im Harn ausgeschiedene Phosphatmenge beträchtlich war wurde auch eine erhebliche Menge titrierbarer Säure eliminiert nämlich 0,3—0,4 mEq pro Minute Dies entspricht etwa einer täglichen Ausscheidung von 1000 mmol einer 2,0 N Säure

Die weitere Analyse dieser Daten zeigt daß die Phosphatreabsorptions- und Kohlensäurefiltrations-Theorie für die Erklärung der Ausscheidung von titrierbarer Säure nicht ausreichen Aus der Exkretionsrate von Phosphat und p_{H_2} des Harnes läßt sich als erstes die Exkretionsrate an titrierbarer Säure berechnen Es ist hier ersichtlich daß die so berechnete Exkretionsrate

für titrierbare Säure mit der tatsächlich beobachteten gut übereinstimmt (Mittelwert 100,3%). Daraus ist zu entnehmen, daß die Genauigkeit der verwendeten Methoden groß genug ist, um die im weiteren durchgeführte Analyse zu rechtfertigen. Macht man die Annahme, daß das gesamte Phosphat als dibasisches rückresorbiert wird, so kann man die dem mono-

ein Drittel der beobachteten Säureausscheidung aufkommen.

Tubuläre Sekretion von Wasserstoffionen ist daher die einfachste Erklärung der tatsächlich gefundenen Versuchsergebnisse.

Der Versuch einer Erklärung des der Harnsauerung zugrunde liegenden Mechanismus soll anhand eines von uns vorgeschlagenen Schemas einer distalen Tubuluszelle versucht werden. Kohlensäure entweder dem cellularen Stoffwechsel oder dem peritubulären Blut entstammend, wird hydriert und bildet kohlensäure Wasserstoffionen durch Dissoziation dieser kohlensäure gebildet werden für Natriumionen der Tubulusflüssigkeit im Rahmen des postulierten Ionenaustauschprozesses ausgetauscht. Die Natriumionen zusammen mit einer äquivalenten Bicarbonatmenge werden so dem peritubulären Blut zugeführt. Die Wasserstoffionen hingegen werden im Harn in Form von titrierbarer Puffersäure in diesem Falle Mononatriumphosphat ausgeschieden. Aus den folgenden Gründen wurde der Carboanhydrase eine wichtige Rolle bei diesen Prozessen zugeteilt. Einerseits haben DAVENPORT und WILHELM (7) gezeigt, daß dieses Enzym sich in hoher Konzentration im Nierenkortex findet. HÖBER konnte ferner zeigen (8), daß der Azidifizierungsvorgang in der Amphibienniere durch Sulfanylamid blockiert werden kann. Es ist hinlänglich bekannt

herabsetzt.

Die renale Reabsorption und Ausscheidung von Bicarbonat variiert als Funktion der Plasmabicarbonatkonzentration (9). Die den experimentellen Daten zugrunde liegenden Versuche wurden an Hunden durchgeführt. Ammoniumchlorid wurde am Vortage der jeweiligen Experimente gegeben, um die Plasmakonzentration von Bicarbonat auf etwa 10–15 mMol pro Liter zu reduzieren. Unter diesen Umständen wird das gesamte gefilterte Bicarbonat resorbiert, die Ausscheidung beträgt Null. Unter diesen Bedingungen ist der Harn stark sauer. Wenn nun die Plasma

Konzentration von Bicarbonat durch die Infusion von Natriumbicarbonat graduell erhöht wird, so wird ferner das gesamte gefilterte Bicarbonat reabsorbiert, bis die Plasmakonzentration 22–24 mMol/l erreicht. Bei dieser Konzentration beginnt die Bicarbonatausscheidung. Bei weiterer Steigerung des Plasmabicarbonatspiegels nimmt die Reabsorptionsrate einen konstanten Wert von durchschnittlich 24 mMol/100 ml Filtrat an. Der Überschuß dieses Wertes gefilterte Menge wird quantitativ ausgeschieden.

Ein solcher Mechanismus wäre imstande, die Plasmakonzentration von Bicarbonat auf einer Höhe von 24–28 mMol/l zu stabilisieren. Vor

bicarbonat oder
Säuren ausreicht
machen Ähnlich
gesunden Mensch

Hund und dem Menschen. Die Nierenschwelle für Bicarbonat etwa höher liegt. Demnach ist die Plasmakonzentration des gesunden Erwachsenen auf einem höheren Wert stabilisiert.

Eine Reihe von Faktoren beeinflussen die renale Reabsorptionsrate von Bicarbonat und dadurch auch die Plasmakonzentration dieses Ions. Zwei Faktoren sind in unserer Diskussion von besonderer Bedeutung, der Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut (10) und das im Körper vorhandene Bicarbonatdepot (11).

Der Einfluß der erhöhten Kohlendioxidpartialdruck auf die Bicarbonat-Reabsorptionen hatimus ergibt sich aus dem Experiment

Natriumbicarbonat wurde dem Versuchstier einmal intravenös

werden (12)

In einer auf die eben beschriebene Weise akuten Versuchsserie zeigt die Reabsorptionsrate eine strikte Korrelation mit den im arteriellen Plasma

dabei wohl wesentliche und heimlich nach die Wasser Tubuluszellen Kommt es zu einer Erhöhung des Kohlendioxidpartialdruckes im arteriellen Blut so ist die Annahme berechtigt, daß infolge der großen Diffusionsfähigkeit des Kohlendioxids auch dessen Gehalt in den Nierenzellen steigen wird Dies würde dann ebenfalls zu einer Steigerung der intracellularen Wasserstoffionenkonzentration führen

Die Arbeitsweise des von uns vorgeschlagenen Austauschprozesses für die Bicarbonatreabsorption ist im Diagramm (Abb 2) veranschaulicht Im oberen Anteil der schematisch gezeichneten Tubuluszelle ist die Hydrierung von Kohlendioxid zu Kohlensäure gezeigt Die Neubildung von Kohlensäure wird durch Carboanhydrase katalysiert durch Sulfonamyl Hemmkörper wie 6063 Acetazolamid unterdrückt Weiter wird die Neubildung von Kohlensäure durch einen Anstieg der Kohlendioxidspannung gefordert in umgekehrter Weise durch einen Abfall der Kohlendioxidspannung vermindert Wir implizieren hier, daß Änderungen

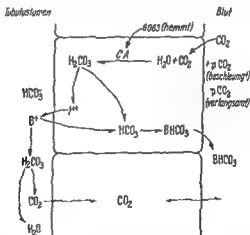


Abb 2 Schematische Darstellung des erweiterten Kationenaustausches bei der Bicarbonat Rückresorption im Nierentubulus [Aus P J DORRAN W J SELLIVAN u R F PITTS J Clin Invest 33 A. (1954)]

der Kohlensäureproduktion innerhalb der Tubuluszelle zu proportionalen Veränderungen der intracellulären Wasserstoffionenkonzentration führen

Die so gebildeten Wasserstoffionen werden für intratubuläre Natriumionen ausgetauscht. Durch das in der Tubulusflüssigkeit auftretende Wasserstoffion wird aus Bicarbonat Kohlensäure gebildet. Letztere dissoziiert langsam in Kohlendioxid und dieses diffundiert durch das Tubulusepithel ins Blut zurück. In der Nierenzelle verbindet sich das dem Tubuluslumen entstammende Natriumion mit dem cellular verbliebenen Bicarbonation und gelangt ins peritubuläre Blut.

Es ist seit langem bekannt, daß der Kohlendioxidpartialdruck saurer Harnes dem des venösen Nierenblutes etwa gleich ist. Hingegen ist der Kohlendioxidpartialdruck alkalischer Harnes oft weitaus höher. LOTZREICH und ich haben diesen Befund in der folgenden Weise gedeutet. Während der distalen Sekretion von Wasserstoffionen in einem bicarbonathaltigen alkalischen Harn kommt es zur Bildung von erheblichen Kohlensäuremengen. Da die Glomerulusfiltrat und der Tubuluslumen normalerweise keine Carboanhydrase enthalten, erfolgt die Dehydrierung von Kohlensäure in Kohlendioxid nur relativ langsam und ist erst beendet, nachdem der Harn ins Nierenkochen (Ureter und Harnblase) gelangt ist — alles Regionen in denen Permeabilitäts- und Volumenoberflächenverhältnisse für die Einstellung eines Gleichgewichtszustandes ungünstig sind. OCHIAI (13) konnte ferner zeigen, daß diese These der verzögerten Dehydrierung experimentell gestützt ist: die intravenöse Infusion von Carboanhydrase führt umgehend zu einem Abfall des hohen Kohlendioxidpartialdruckes alkalischer Harnes auf Werte, die denen des venösen Nierenblutes gleichen. Die Annahme scheint daher berechtigt, daß das Enzym glomerular gefiltert wird, im Tubuluslumen die Dehydrierung von Kohlensäure am Orte ihrer Entstehung katalysiert und dadurch die Einstellung eines Gleichgewichtes für Kohlendioxid fördert. Dies erfolgt in einer Region des Nephrons, in der die Permeabilität für Kohlendioxid hoch zu sein scheint und in der die Volumen-Oberflächenverhältnisse für die Abdiffusion des gebildeten Kohlendioxids günstig sind.

Als wir diesen Ionenaustauschmechanismus der Bicarbonat-Absorption (schematisch diskutierten) machten wir die Annahme, daß er auf das sog. azidifizierende, distale Tubulussegment beschränkt sei. Spätere Experimente von SCHWARTZ (14), BERLIER (15) u. a. machten es jedoch wahrscheinlich, daß ein grundsätzlich ähnlicher Mechanismus der Bicarbonat-Absorption auch innerhalb des proximalen Tubulusabschnittes erfolgt. Kürzlich durchgeführte Mikropunktionsstudien von GOTTCHE et al. (16) und von WISNIAURA und GARMSEN (17) stützten diese Annahme und

erweitern sie durch den Befund, daß unter gewissen experimentellen Bedingungen proximale Azidifizierung stattfindet. Carboanhydraschemmkörper blockieren daher einen Teil des sowohl proximal, wie auch distal stattfindenden Wasserstoff-Natrium-austausches.

Ein solcher Ionenaustauschprozeß kann nur durch die Verfügbarmachung von freier Energie möglich sein. Wasserstoffionen können für Natriumionen derart ausgetauscht werden, daß entweder der aktive Transportmechanismus am Natriumion-Wasserstoffion oder an beiden Ionen gleichzeitig angreift. Mikropunktionsstudien am Amphibiennephron von GIEBISCH (18) und von WINDHAGER und GIEBISCH (19) am Rattentubulus haben gezeigt, daß Natrium sowohl im Bereich des proximalen wie auch im distalen Tubulus im Rahmen der Reabsorption gegen einen elektrochemischen Gradienten wandert. Es ist daher die Annahme berechtigt, daß der Natriumtransport aktiv ist. Es ist weiter wahrscheinlich, daß der distale Wasserstoffionentransport ins Tubuluslumen ebenfalls aktiv ist, da Konzentrationsgradienten von einer Höhe bis zu 1000 l zwischen Tubulusharn und Plasma aufrechterhalten werden können. Da die Wasserstoffionen im proximalen Tubulus entlang eines elektrischen Gradienten wandern, möglicherweise auch entlang eines chemischen Gradienten, so ist es wahrscheinlich, daß ein Teil der Wasserstoffionen, die im distalen Tubulus in den Harn ausgeschieden werden, ob eine

Ein zweiter Faktor, welcher die Bicarbonat-Resorption beeinflusst, ist der Füllungsgrad der Kaliumdepots des Organismus.

Die Ausscheidung von saurem Harn, sogar dann, wenn die Bicarbonatkonzentration des Plasmas auf erhöhten Werten gehalten wird (21).

..

Die Relation zwischen Bicarbonatreabsorption und Plasma-Konzentration von Kalium zeigen Versuche von FULLER MACLEOD

und PIRTS (11) in denen Hunden entweder Kaliumchlorid oder Kaliumbicarbonat infundiert wurde. Bei einer normalen Plasma-konzentration von Kalium etwa 40 mg/l betrug der Mittelwert der Bicarbonatabsorption 25 mg/100 ml Filtrat. Bei erniedrigten Plasmakonzentrationenwerten für Kalium war die Reabsorptionsrate etwas erhöht. Bei gesteigertem Plasmakalium hingegen erniedrigt. Es ist wahrscheinlich, daß der wesentliche und auslösende Faktor die intracelluläre Kaliumkonzentration ist und nicht die Plasmakonzentration.

Eine Nettosekretion von Kaliumionen wurde erstmalig von BERLINER (22) und von MUDGE (23) und deren Mitarbeitern klar demonstriert. Diese Autoren vertraten die Ansicht, daß das glomerular gefilterte Kalium innerhalb des proximalen Konvolutes vollständig reabsorbiert wurde und daß das im Endharn erscheinende Kalium im Bereich des distalen Konvolutes ins Tubuluslumen sezerniert sei. Weiter werde Kalium und Wasserstoff durch einen gemeinsamen Ionenaustauschvorgang für Natrium ausgetauscht. Entsprechend dieser Ansichten wurde ein Kaliumüberschuß Wasserstoffionen vom Ionenaustausch verdrängen und es kam zur Ausscheidung eines alkalischen Kaliumbicarbonathaltigen Harnes. Wenn andererseits die Verfügbarkeit von Wasserstoffionen verringert ist — z. B. durch Blockierung der Carboanhydrase — so wird Kalium anstelle von Wasserstoffionen für Natrium ausgetauscht. Solche Verhältnisse erklären zumindest teilweise die Beobachtung, daß es zum Kaliummangel kommt, wenn Sulfonamylidiuretika in hohen Dosen durch längere Zeit hindurch verabreicht werden.

Der letzte Ionenaustauschvorgang, den ich besprechen möchte, ist die Ammoniaksekretion. Sowohl am Hund (24) wie am Menschen ist die Wasserstoffionenkonzentration des Harnes eine der Hauptdeterminanten der Ammoniaksekretion. Versuchsergebnisse deuten unter Normalbedingungen sowie solche, die nach mehrtägiger Acidose gewonnen wurden, zeigten unter beiden Versuchsbedingungen in den Kontrollperioden einen sauren Harn. Danach wurde Natriumbicarbonat langsam infundiert, um die Harnsauerung graduell zu verringern und später auch den Harn zu alkalisieren, wobei die Ammoniaksekretion mit steigendem Harn pH abnahm. Es ist weiterhin jedoch ebenfalls einleuchtend, daß unter Bedingungen von chronischer Acidose für einen gegebenen pH-Wert mehr Ammoniak sezerniert wird als unter Kontrollbedingungen. Eine Reihe von Autoren (25) haben weiter gezeigt, daß vermehrte Ammoniakausscheidung in chronischen Acidosen mit einem adaptiven Anstieg des Glutaminsäuregehaltes der Niere verbunden

ist Bei der Glutaminase handelt es sich um ein Enzym das die Desaminierung von Glutamin in Glutaminsäure und Ammoniak katalysiert

NASH und BENEDIOT (26) waren die ersten denen es gelang nachzuweisen daß Ammoniak in der Niere aus Vorlaufersubstanzen die dem arteriellen Blut entstammen gebildet werden VAS SLYKE et al (27) zeigten etwas später daß ihre wichtigste das Glutamin ist und daß Aminosäuren in dieser Hinsicht eine untergeordnete Rolle spielen

BRIGGS (28) PITTS (24) ORLOFF (29) und eine Reihe weiterer Autoren haben angenommen daß es sich bei der Sekretion von Ammoniak nicht um einen aktiven Sekretionsvorgang sondern um einen Sonderfall der Diffusion handelt Die Zellmembranen sind im allgemeinen für Ammoniak permeabel nicht aber für Ammoniumionen Es ist unsere Vorstellung daß das im Zellinneren aus Glutamin und anderen Aminosäuren gebildete Ammoniak in den sauren Harn abdiffundiert wo es Wasserstoffionen bindet und dadurch Ammoniumionen bildet Solange der Harn sauer genug ist um die freie Ammoniakkonzentration niedrig zu halten wird Ammoniak von der Zelle in das Tubululumen entlang eines Konzentrationsgradienten wandern Je weniger sauer der Harn um so geringer wird dieser Gradient sein und um so weniger Ammoniak wird pro Zeiteinheit in den Harn abdiffundieren Obwohl entsprechend dieser Vorstellung die Ammoniumionen nicht direkt für Natriumionen ausgetauscht werden wird jedoch im Grunde genommen dasselbe erreicht Der distale Tubulus kann keinen steileren Konzentrationsgradienten für Wasserstoffionen als etwa 800—1000 l aufrichten ist im Tubulusharn nur wenig Puffer vorhanden so wird dieser limitierende Gradient durch den Austausch von einer ganz geringen Wasserstoffionenmenge erreicht Wenn jedoch die Wasserstoffionen durch Ammoniak abgepuffert werden können erhebliche Quantitäten für Natrium

es durch Acetazolamid und ähnliche andere unsubstituierte

Hydrochlorothiazid und die Trifluoromethylderivate des Chlorothiazids haben zusätzlich zu den von Carboanhydrase Hemmung bestimmten Eigenschaften außerdem noch die Fähigkeit die tubuläre Rückresorption von Natrium und Chlorid zu erniedrigen. Diese Wirkung ist ähnlich aber nicht identisch mit jener der Quecksilberdiuretica. Zweifellos beruht diese Wirkung auf der Hemmung eines von Carboanhydrase verschiedenen Ferments, welches entweder als Ionencarrier dient oder welches Energie für einen derartigen Carriermechanismus liefert. Die strukturellen Besonderheiten, welche den Benzothiodiazinen diese Fähigkeit den Natrium und Chloridtransport zu hemmen erteilen sind unbekannt. Andererseits ist die Gegenwart einer unsubstituierten Sulfonamylgruppe für die Carboanhydrase Hemmwirkung verantwortlich. Nach ROBLIN (30) ist die Carboanhydrase Hemmwirkung der Sulfonamylverbindungen auf sterische Ähnlichkeiten der SO_2NH_2 -Gruppe mit Kohlensäure zurückzuführen. Hemmstoff und Kohlensäure konkurrieren um die aktiven Zentren des Ferments, eine Ansicht die von den kürzlich veröffentlichten kinetischen Untersuchungen von SCHWARTZ et al. (31) unterstützt wird. Andererseits beeinflussen die aromatischen und heterocyclischen Anteile des Moleküls die Hemmwirkung stark, wahrscheinlich durch Beeinflussung der Affinität der SO_2NH_2 -Gruppe zu den aktiven Zentren des Enzyms.

Die doppelte Wirkungsweise der Benzothiodiazin Diuretica, nämlich die Carboanhydrase Hemmwirkung und die Hemmung des Natrium und Chlorid Transports, ist durch die Experimente KATZ (32) und seiner Mitarbeiter demonstriert worden (32).

Die extracelluläre Flüssigkeitsreserve eines Hundes wurde hierbei durch intravenöse Kochsalzgabe erhöht. Salter Harn wurde während der beiden Kontrollperioden gebildet. Etwa 98% des gefilterten Natriums, 97% des gefilterten Chlors und nahezu 100% des gefilterten Bicarbonats wurden rückresorbiert. Eine große Dosis Chlorothiazid, nämlich 10 mg/kg wurde dann intravenös als Initialgabe verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion von 15 mg Chlorothiazid pro kg/Std. Der Harn wurde augenblicklich alkalisch wie aus dem pH Anstieg von 5,5 auf 7,4 ersichtlich ist. Die Ausscheidung von Bicarbonat stieg von 3 auf 240 $\mu\text{äq/min}$ und die von Kalium von 80 auf über 200 $\mu\text{äq/min}$. Effekte dieser Art werden gewöhnlich auf eine Hemmung der Carboanhydrase zurückgeführt und sind ähnlich denen von Acetazolamid, Dichlorphenamid und in geringem Grade ähnlich den von Sulfanilamid erzeugten Wirkungen. Die Ausscheidung von Natrium stieg von 300 auf 1300 $\mu\text{äq/min}$, jene des Chlors von 500 auf über 1300 $\mu\text{äq/min}$. Diese Wirkungen sind ähnlich denen der Quecksilberdiuretica. Wiederholung der Initialdosis und Verdoppelung der Infusionsrate bewirkte keinen weiteren Anstieg der Ionenausscheidung. Die Initialdosis hatte bereits einen maximalen Effekt erzielt.

KRUCK hat fernerhin gezeigt daß Chlorothiazid und Azetazolamid denselben Ionenaustauschmechanismus in gleicher Weise hemmen. Andererseits ist die Hemmung des Natrium und Chlorid Transportes durch Chlorothiazid von der durch Quecksilberdiuretica bewirkten Hemmung verschieden. Verabreicht man Chlormerodrin ein Quecksilberdiureticum in maximal wirksamer Dosis dann wird die Rückresorption von Natrium und Chlorid von 95 bzw 94% auf 70 bzw 67% der gefilterten Menge herabgesetzt. Verdoppelung der Dosis des Quecksilberdiureticums in anderen Experimenten erzeugte keine stärkere Blockierung der Rückresorption. Die in diesem Experiment dem Quecksilberdiureticum nachfolgende Applikation von Chlorothiazid erniedrigte die Natrium und Chloridrückresorption weiterhin auf 62 und 57% der gefilterten Mengen. Chlormerodrin und Chlorothiazid bedingte Hemmung der Natrium und Chlorid Rückresorption sind somit additiv. Die beiden Drogen erniedrigen die Ionenrückresorption in verschiedener Weise.

KRUCK schloß aus diesen Studien daß Natrium und Chlorid Ionen entweder durch drei funktionell distinkte Mechanismen rückresorbiert werden oder daß ein Einzelmechanismus energetisch aus drei verschiedenen Quellen gespeist wird. Wie dem auch sei auf alle Fälle wird ein Teil der Rückresorption durch Quecksilberdiuretica gehemmt ein anderer durch Chlorothiazid während ein dritter durch beide Drogen unbeeinflusst bleibt. Die Carboanhydrase Hemmwirkung des Chlorothiazids scheint völlig unabhängig von der Hemmwirkung dieser Droge auf den Natrium und Chloridtransport zu sein. Somit hat eine Molekularart zwei verschiedene pharmakologische Wirkungen auf den Transport von Ionen.

Die Frage des Angriffspunktes dieser Drogen im Nephron wurde mit der erstmals von MALVIN, SULLIVAN und WILDE (33) beschriebenen Stop Flow Methode zur Lokalisierung tubularer Funktionen untersucht (34).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

•

— — — — —

•

werden über
ird in Form
d nach einer
lerholt

Der Sinn dieses Experimentes ist folgender: Abklemmen des Ureterkatheters bewirkt raschen Anstieg des intratubulären Druckes mit dadurch bedingtem Sistieren der glomerulären Filtration. Eine statische Flüssigkeitssäule bleibt für die Dauer der Abklemmung mit dem Tubulusepithel in Kontakt. Während dieses Zeitabschnittes vollzieht das Tubulusepithel an der statischen Flüssigkeitssäule in gesteigertem Maß jene Operationen, welche es normalerweise in geringerem Ausmaß an der fließenden Flüssigkeitssäule durchführt. Die ersten nach Lösen der Klemme erhältlichen Proben repräsentieren Harn, welcher mit den mehr distalen Abschnitten, die späteren Proben solchen, welcher mit mehr proximalen Teilen des Nephrons in Kontakt gewesen war. Gewöhnlich injizieren wir 30 sec vor Öffnen der Klemme ein Gramm Inulin, um das Erscheinen des nach Lösen der Klemme neu durch glomeruläre Filtration gebildeten Harnes zu markieren.

Eine Reihe von Tatsachen lassen eine solche Interpretation nicht gerade ideal erscheinen. Erstens wie HENKOLZ (35) klar gezeigt hat, sistiert die Glomerulärfiltration nicht ganzlich während der Abklemmung. Weitere Flüssigkeitsresorption findet sowohl in proximalen wie auch in distalen Segmenten während der Abklemmung statt, und diese Flüssigkeit wird durch neugebildetes Filtrat ersetzt. Zweitens variieren die Nephren in ihrer Länge, so daß eine gegebene Harnprobe nicht für eine Lokalisationsstelle in allen Nephren repräsentativ ist. Drittens müssen die sog. proximalen Proben die distalen Teile des Nephrons passieren. Das heißt sie sind nicht wirklich repräsentativ für proximale Tubulusflüssigkeit. Das Bemerkenswerte dieser Technik liegt für mich darin, daß sie Resultate liefert, die in Übereinstimmung sind mit bekannten Tatsachen. Meine persönliche Ansicht ist, daß sie nur für qualitative Studien der tubulären Funktionen geeignet ist.

Die Resultate zweier Stop Flow Versuche, welche in rascher Aufeinanderfolge an einer Niere eines Hundes durchgeführt wurden, sind in Abb. 3 dargestellt.

Der erste Versuch stellt ein Kontrollexperiment unter sog. Normalbedingungen dar, soweit dieser Ausdruck für eine so abnorme Bedingung verwendet werden kann. Ein Initial-dos. von 10 mg/kg Dichlorphenamid und eine Dauerinfusion von 15 mg/kg/Std. waren vor Beginn des zweiten Versuches verabreicht worden. Dichlorphenamid ist eine Dichlordisulfonamyl-Verbindung, welche ebenso wie Acetazolamid eine Hemmung der Carboanhydrase bewirkt. Die Prozente des zum Zeitpunkt der Klemmenöffnung in der Niere enthaltenen Harnvolumens sind auf der Abszisse dieses Diagramms aufgetragen. Der Wert von 100% kumulativen Volumens ist willkürlich durch jene Harnprobe begrenzt, in welcher die Inulinkonzentration die Hälfte ihres späteren Maximalwertes erreicht. Wie bereits erwähnt, war ja Inulin 30 sec vor Öffnen der Klemme injiziert worden.

Inulin aus kurzen Nephren wird früh, das aus langen Nephren stammende spät erscheinen

Im unteren Teil des Diagramms sind die U/P Konzentrationsquotienten für Kreatinin gezeigt. Jene ganz rechts stammen von intaktem Kontroll

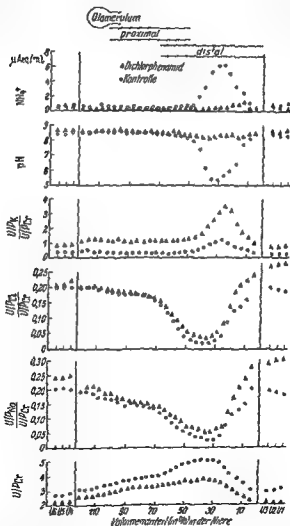


Abb. 3 Lokalisationsversuch der Hemmung von Ammoniumsekretion durch Dichlorphenamid mittels der Messung der Kaliumsekretion durch Dichlorphenamid mittels der p-H-Value Analyse (1954 R. H. KELLER & H. H. HERRMANN R. F. PITTS and H. F. PITTS Amer. J. Physiol. 196, 1516 (1954))

clearanceperioden die am weitesten links von finalen Kontrollclearanceperioden. Die dazwischen liegenden Werte stammen von den nach Öffnen der Klemme in rascher Folge gewonnenen Einzelproben. Werte auf der rechten Seite stellen Proben von distalen, solche auf der linken Seite, Proben von proximalen Teilen des Nephrons dar. Je größer der U/P Quotient, desto stärker war die stattgefundenene Wasserrückresorption.

U/P Quotienten für Kalium, Chlorid und Natrium wurden in allen Proben gemessen. Jeder dieser Quotienten wurde durch die gleichzeitig bestimmten Kreatinin U/P Quotienten dividiert, so daß alle U/P Quotienten für die stattgefundenene Wasserrückresorption korrigiert sind. Der U/P Quotient einer bestimmten Substanz dividiert durch den U/P Quotienten für Kreatinin, liefert dieselbe Information wie der durch die Glomerulusfiltrationsrate dividierte Clearancewert dieser Substanz. Werte größer als 1.0 bedeuten Sekretion, jene kleiner als 1.0 Resorption. Die Ergebnisse des Kontrollversuches sind als Kreise dargestellt, jene des Dichlorphenamidversuches als Dreiecke.

Aus dem oberen Teil des Diagramms ist ersichtlich, daß Ammonium im distalen Teil des Nephrons sezerniert wird und zwar in einer Region, welche sich mit der Azidifizierungsregion deckt. Nach Dichlorphenamidgabe ist der Harn nicht mehr sauer und die Ammoniumsekretion hört auf.

Im Kontrollversuch erscheint in derselben Gegend des distalen Nephrons, welche Ammonium sezerniert und die den Harn azidifiziert, ein kleiner Sekretionsgipfel für Kalium. Diese Sekretion von Kalium ist nach Verabreichung von Dichlorphenamid beträchtlich verstärkt.

Unsere Lokalisation der Sekretion von Wasserstoffionen, Ammonium und Kalium ist notwendigerweise eine grobe und steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von ULLICH (36, 37), der die Funktionen der Azidifizierung und Ammoniumsekretion teilweise in die Sammelrohre versetzt. Sie stehen auch in Einklang mit der Ansicht, daß Wasserstoff und Kaliumionen durch einen gemeinsamen Mechanismus sezerniert werden und daß sulfonamylartige Hemmstoffe der Carbonanhydrase die Verfügbarkeit der Wasserstoffionen für den Austauschmechanismus herabsetzen und dadurch die Kaliumsekretion fördern. Eine solche Interpretation ist fernerhin in Übereinstimmung mit der Ansicht, daß Ammoniumionen durch Diffusion und Abfangen im sauren Milieu sezerniert werden.

Die Schwierigkeiten, die sich einer kritischen Bewertung der proximalen U/P Quotienten entgegenstellen, werden bei Betrachtung der Kaliumwerte deutlich. Alle proximalen Proben enthielten mehr Kalium nach Dichlorphenamid als vorher. Tatsächlich sind alle U/P Quotienten größer als 1.0, so daß man der Versuchung unterliegen konnte, eine proximale Kaliumsekretion zu postulieren. Alle proximalen Proben müssen jedoch auf ihrem Weg zur Sammelstelle das sekretorische Segment des distalen Tubulus passieren und es ist wahrscheinlich, daß das zusätzliche Kalium in dieser Stelle hinzugefügt wird. Von Studien dieser Art läßt sich

also nicht sagen in welchem Ausmaß Kalium im proximalen Tubulus rückresorbiert wird

Natrium und Chloridionen werden am stärksten im distalen Konvolut rückresorbiert am vollständigsten an einer Stelle etwas

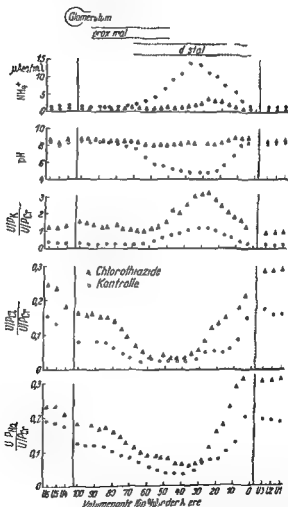


Abb 4 Lokalisation der Hemmung von Ammoniumsekretion, Harnazidifizierung und der Hemmung von Natrium und Chlorid Rückresorption mittels Stop-Flow Analyse [Aus R. H. KESSLER, R. H. HENNINGSEN, R. S. GORD and R. F. PITTS, Amer. J. Physiol. 196, 1346 (1959)]

proximal von der an welcher Wasserstoff Kalium und Ammonium sezerniert werden. Der distale Rückresorptionsmechanismus für Natrium und Chlorid scheint durch Dichlorphenamid nur unbedeutend wenn überhaupt beeinflusst zu werden. In quantitativer Hinsicht übersteigt die partielle Rückresorption von Natrium und Chlorid bei weitem den Austausch von Natrium für Kalium Wasserstoff und Ammonium. Es ist deshalb unmöglich mit Sicherheit die Erniedrigung der Natrium Rückresorption zu identifizieren welche aus der Reduktion des Ionenaustausches resultiert.

In Abb. 4 sind die Ergebnisse zweier ähnlicher Experimente zusammengestellt.

Der erste Versuch dient wieder als Kontrolle während der zweite der Verabreichung einer relativ großen Dosis von Chlorothiazid folgte. Es ist deutlich sichtbar daß Chlorothiazid die Sekretion von Ammonium und die Ansäuerung des Harnes herabsetzt und daß es die Kaliumsekretion in derselben Weise und etwa zum gleichen Ausmaß fördert wie Dichlorphenamid. Der Effekt der beiden Drogen auf die proximale Rückresorption von Natrium und Chlorid scheint jedoch unterschiedlich zu sein. Dichlorphenamid ist wirkungslos während Chlorothiazid die proximale Rückresorption dieser beiden Ionen partiell blockiert. Eine solche Interpretation ist allerdings etwas waghalsig da ja die proximalen Proben auf dem Weg zur Sammelstelle die distalen Teile des Nephrons passieren müssen. Das distale Nephron verringert die Ionenkonzentrationen der Stop Flow Proben auf praktisch Null. Andererseits scheint die Rückresorptionsfähigkeit des distalen Teils des Nephrons für Natrium und Chlorid durch Chlorothiazid nicht signifikant beeinflusst zu werden. Wir glauben daher daß die maßgebliche Hemmwirkung des Chlorothiazids auf die Natrium und Chloridrückresorption in den proximalen Teilen des Nephrons stattfindet.

Die Ergebnisse weiterer Versuche zeigen (39) daß die diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids im wesentlichen der des Chlorothiazids ähnlich ist (Tab. 1).

Isotone Kochsalzlösung wurde für die dem Experiment vorangehenden 24 Std. und während der Dauer des Versuches mit 10 ml/min unfundiert. Diese massive Hydratierung ist für die hohe Natrium- und Chlorid Ausscheidungsrate in den beiden Kontrollperioden und für die Tatsache verantwortlich daß zur 90% des filtrierten Natriums und 94% des filtrierten Chlorids rückresorbiert werden. Hydrochlorothiazid wurde dann in steigenden Einzel Dosen von 0.05, 0.25, 1.25 und 6.25 mg/kg verabreicht. Dieselben Mengen per kg/Std. wurden der Dauerinfusion zugesetzt. Die kleinste Dosis von 0.05 mg/kg zeigte keine signifikante Carboanhydraschemmwirkung. Harn pH, Kalium und Bicarbonat Exkretum waren gleich wie in den Kontrollperioden. Die Rückresorption von Natrium und Chlorid hingegen war deutlich erniedrigt. Mit steigender Dosis wurde ein Anstieg des Harn pH und der Bicarbonat- und Kaliumausscheidung beobachtet. Die Ausscheidung von Natrium und Chlorid stieg ebenfalls an. Im allgemeinen wurden maximale Effekte mit einer Injektion von 1.25 mg/kg gefolgt von einer Infusion von 1.25 mg/kg/Std. erzielt.

Tabelle 1 *Diuretische Wirkung der schrittweisen Steigerung der intravenösen Infusionsrate von Hydrochlorothiazid am normalen Hund (Von R. F. PITTS Unveröffentlichte Ergebnisse)*

Infusionsrate ml/min	Plasma Konzentration				Urin pH	Ausscheidung				Resorption in Prozent der filtrierten Menge			
	Na ⁺	K ⁺	HCO ₃ ⁻	Cr		Na ⁺	K ⁺	HCO ₃ ⁻	Cr	Na ⁺	K ⁺	HCO ₃ ⁻	Cr
ml/min	mg/liter					mg/min							

Kontrolle

122	132	3,14	19,3	121	6,42	0,78	0,096	0,021	0,86	95,5	73,8	99,1	94,5
118	152	3,14	19,6	121	6,41	0,76	0,102	0,022	0,85	95,6	71,0	99,1	94,5

Hydrochlorothiazid 0,05 mg/kg zu Beginn, 0,05 mg/kg/Std als Infusion

116	152	3,14	19,6	123	6,34	1,06	0,103	0,023	1,13	93,7	70,2	98,9	92,5
118	152	3,16	20,0	125	6,35	1,04	0,101	0,027	1,14	93,8	71,5	98,9	92,5

Hydrochlorothiazid 0,25 mg/kg zu Beginn, 0,25 mg/kg/Std als Infusion

114	153	3,14	19,8	126	6,80	1,37	0,108	0,066	1,37	91,7	68,3	97,2	91,0
116	154	3,14	20,1	125	6,82	1,44	0,112	0,074	1,43	91,5	67,6	97,0	90,5

Hydrochlorothiazid 1,25 mg/kg zu Beginn, 1,25 mg/kg/Std als Infusion

120	155	3,14	19,6	125	7,03	1,71	0,122	0,085	1,58	90,3	65,9	96,6	89,9
115	155	3,14	20,1	124	7,04	1,58	0,117	0,090	1,52	90,7	65,9	96,7	89,9

Hydrochlorothiazid 6,25 mg/kg zu Beginn, 6,25 mg/kg/Std als Infusion

110	150	3,14	19,9	122	7,34	1,63	0,118	0,159	1,34	89,6	64,0	93,1	90,4
107	150	3,14	19,4	123	7,30	1,51	0,110	0,135	1,28	90,0	63,5	93,8	90,6

In Abb 5 sind die Ergebnisse von vier ähnlichen Versuchen zusammengefaßt. Zwei Experimente wurden an je zwei Hunden durchgeführt. Jeder der Hunde erhielt in einem Versuch Hydrochlorothiazid im zweiten Versuch Chlorothiazid. Jeder Punkt auf dem Diagramm stellt das Mittel aus vier Clearanceperioden dar, zwei von je zwei Hunden.

Der Prozentsatz der vom gefilterten Bicarbonat, Chlorid, Natrium und Kalium reabsorbierten Menge wird mit dem Logarithmus der verabreichten Dosis verglichen. Oral verabreichtes Hydrochlorothiazid wurde von verschiedenen Autoren als 5—10mal wirksamer als Chlorothiazid in niedriger Dosierung gefunden (39, 40). Im allgemeinen wird jedoch zugegeben, daß Maximaldosen gleichstarke Effekte erzielen. In den vorliegenden Hundexperimenten, in welchen die Drogen intravenös verabreicht worden waren, schien die Hemmwirkung auf die Natrium und

Chloridruckresorption gleichstark ausgeprägt zu sein. Die Erniedrigung der Bicarbonat- und Kaliumdruckresorption durch Chlorothiazid war jedoch stärker ausgeprägt als nach Hydrochlorothiazid, besonders in den beiden höchsten Dosierungen.

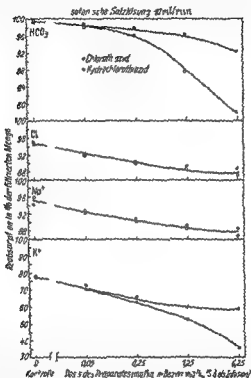


Abb. 5. Vergleich der Wirkungen von Chlorothiazid und von Hydrochlorothiazid auf die tubuläre H_2O -Resorption von Bicarbonat-, Chlorid-, Natrium- und Kalium-Ionen (nach H. J. Potts [unveröffentlichte Ergebnisse]).

Die Tatsache, daß wir nicht in der Lage waren, eine stärkere

bedingungen. Statt massiver Hydratierung mit isotoner Kochsalzlösung infundierten wir im folgenden gerade soviel isotoner Mannitlösung, als nötig war, um einen genügenden Harnfluß zu erzeugen.

Die Resultate von vier derartigen Experimenten an zwei Hunden waren den hier beschriebenen jedoch ganz ähnlich.

Die stärkere Hemmung der Bicarbonat- und Kaliumrückresorption durch Chlorothiazid als durch Hydrochlorothiazid steht in Einklang mit der stärkeren Hemmwirkung des Chlorothiazids auf die Carboanhydrase. Die Tatsache, daß Hydrochlorothiazid eine schwächere Kaliumausscheidung bewirkt als Chlorothiazid, ist ein wesentlicher Vorteil, da Kaliumverarmung eine der Gefahren darstellt, die sich bei intensiver Chlorothiazid-Therapie des Ödems und des Hochdrucks ergeben. Für die Tatsache, daß Hundenicht wie der Mensch empfindlicher für Hydrochlorothiazid als für Chlorothiazid sind, können wir keine einfache Erklärung geben. Diese Beobachtung mag auf renale Artverschiedenheiten hinweisen, oder, was noch wahrscheinlicher ist, auf Unterschiede in der Verabreichungsweise. Wir haben beide Drogen intravenös verabreicht, während beim Menschen der Vergleich nach oraler Gabe durchgeführt wurde. Es ist möglich, daß in letzterem Falle die zwei Substanzen verschieden rasch vom Darm reabsorbiert oder mit verschiedener Geschwindigkeit von der Leber abgebaut werden. Die Frage der Wirkungsstärke scheint mir nicht von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Schließlich handelt es sich nur um Unterschiede in der Größe der Tablette, die eingenommen werden muß, um einen gegebenen therapeutischen Effekt zu erzielen. Viel wesentlicher ist der geringere Kaliumverlust, verglichen mit Chlorothiazid, nach maximal wirksamen Dosen von Hydrochlorothiazid beobachtet wird.

Zusammenfassung

wesentliche Rolle

Nichtsubstituierte Sulfonamylverbindungen hemmen Carboanhydrase in verschiedenem Ausmaß. Sie steigern die Ausscheidung von Bicarbonat und Kalium und verringern die Ausscheidung von titrierbarer Säure und von Ammonium mehr oder weniger proportional ihrer Fähigkeit, die Carbo-

ochlo
etwas
plasmid
ticum

Summary

Tubular mechanisms which exchange hydrogen ions potassium ions

each of these mechanisms

one which all sulphonamyl compounds share in common. One advantage of hydrochlorothiazide as a therapeutic agent is the fact that it causes less potassium depletion than the other sulphonamyl compounds.

Résumé

mes

Les dérivés non substitués de la sulfonamide inhibent l'anhydrase carbonique à un degré variable. Ils augmentent l'excrétion du bicarbonate et du K^+ et réduisent celle de l'acide titrable et du NH_4^+ en proportion plus ou moins directe de leur pouvoir inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

Donc, l'un des avantages de la thiazide comme agent thérapeutique est le fait qu'elle cause une déplétion en potassium moins importante que les autres sulfonamides.

supplémentaire d'inhiber la résorption tubulaire des ions Na et Cl. L'un des inconvénients de ces dérivés est représenté par une certaine augmentation de l'excretion rénale du K, cette propriété n'est pas spécifique de la benzothiadiazine, mais commune à tous les sulfonamylés. Un avantage thérapeutique de l'hydrochlorothiazide est qu'il favorise moins l'élimination de K que les autres dérivés de la sulfonamylé.

Literatur

- 1 SMITH, H W. *The Physiology of the Kidney* New York Oxford University Press 1937
- 2 MONTGOMERY, H, and J A PIERCE *Amer J Physiol* 118, 144 (1937)
- 3 WALKER, A M, and C L HUDSON *Amer J Physiol* 118, 167 (1937)
- 4 PITTS, R F, and R S ALEXANDER *Amer J Physiol* 142, 648 (1944)
- 5 SENDROY JR, J S SZELIG and D D VAN SLYKE *J Biol Chem* 106, 479 (1934)
- 6 PITTS, R F, W D LOTSCHEICH, W A SCHIESS and J L AYER *J Clin Invest* 27, 49 (1948)
- 7 DAVENPORT H W, and A E WULFELT *Proc Soc Exper Biol Med* 49, 53 (1941)
- 8 ROSEN, R *Proc Soc Exper Biol Med* 49, 87 (1942)
- 9 PITTS, R F, and W D LOTSCHEICH *Amer J Physiol* 147, 138 (1946)
- 10 DORVAN, P J, W J SULLIVAN and R F PITTS *J Clin Invest* 31, 62 (1954)
- 11 FULLER, G R, M H MACLEOD and R F PITTS *Amer J Physiol* 182, 111 (1953)
- 12 SULLIVAN, W J, and P J DORVAN *J Clin Invest* 24, 208 (1955)
- 13 OSWALDT, H K, and R F PITTS *Amer J Physiol* 185, 420 (1958)
- 14 SCHWARTZ W B and A S REILMAN *J Clin Invest* 33, 963 (1954)
- 15 BERLINER R W *Fed Proc* 11, 695 (1952)
- 16 GOTTSCHALK C W, M MYLLE and W E LASSITER *Fed Proc* 18, 58 (1959)
- 17 WINDHAAGER E E and G GIEBISCH *Personl Mitteilung*
- 18 GIEBISCH, G *J Cellul Comp Physiol* 51, 221 (1958)
- 19 WINDHAAGER, E E, and G GIEBISCH *Fed Proc* 18, 171 (1959)
- 20 LOBB, R F, D W ATCHLEY, D W RICHARDS, E M BENEDICT and M E DRISCOLL *J Clin Invest* 11, 621 (1952)
- 21 DARROW, D C *N England J Med* 242 978 (1950)
- 22 BERLINER, R W and T J KENNEDY *Amer J Physiol* 162 348 (1950)
- 23 MUDGE, G H, J FOLEY and A. GILMAN *Proc Soc Exper Biol Med* 67, 545 (1948)
- 24 PITTS, R F *Fed Proc* 7, 418 (1948)
- 25 RECTOR F C, D W SELDIN, A D ROBERTS and J H CORENGER *Amer J Physiol* 179 353 (1954)
- 26 NASH, T P, and S B BENEDICT *J Biol Chem* 49 463 (1921)
- 27 SLYKE, D D VAN, R A PHILLIPS, P B HAMILTON, R M ARCHIBALD, P H FUTCHER and A HILLEN *J Biol Chem* 150, 481 (1943)
- 28 BRIGGS, A B *J Biol Chem* 104 231 (1934)
- 29 ORLOFF, J, and R W BERLINER *J Clin Invest* 35, 223 (1956)
- 30 RUBIN R O, *et al* *Arch J M Sciences* *Ann N Y Acad Sc* 71, 321 (1958)
- 31 SCHWARTZ, W B, A FALCKRIED and A S REILMAN *J Clin Invest* 37, 744 (1958)

- 37 PITTS R F F BRUCK R LOZANO D W TAYLOR O P A HEIDENREICH and R H KESSLER J Pharmacol Exper Therap 128 89 (1958)
- 38 MALVIN P L L P SULLIVAN and W H WILDE Physiologist 1 58 (1957)
- 39 L ... S GURD and P F PITTS Amer

Pflugers Arch Physiol 267 491

- 37 ULLRICH K J H H HILGER and J D KLUMPER Pflugers Arch Physiol 267 244 (1958)
- 38 PITTS R F Unveroffentl Ergebnisse
- 39 RICHTERICH R Experimenta (Basel) 14 458 (1958)
- 40 HERMANN G R M R HEJTMANCIK and F W KROETZ Texas J Med 64 854 (1958)

Diskussion

RELM How do you visualize the effect of chlorothiazide on the proximal reabsorption of sodium?

another is affected by neither mercury nor chlorothiazide I have no know

RELM Have you any figures showing to what extent the tubular reabsorption can be blocked by chlorothiazide in comparison to the extent to which it may be blocked by a mercurial diuretic?

PITTS Under the conditions of our experiments which include saline loading in order that massive diuresis does not reduce circulating blood volume and glomerular filtration rate one can block 10% of sodium reabsorption with chlorothiazide and hydrochlorothiazide. The two are equally active. Mercury can block somewhat more perhaps as much as 90% of sodium reabsorption. Chlorothiazide and mercury together will block as much as 30 to 35% of sodium reabsorption under our experimental conditions.

excretion?

GROSS: Dr Pitts, have you obtained any information with the stop flow technique about the site of action of the aldosterone antagonists of the spiro lactone type?

PITTS: At the moment I cannot tell you.

HEINTZ: Dr Pitts, have you any explanation for the clinical experience that, if you give a normal man mercurials, you get a diuresis and if you give a patient with diabetes insipidus mercury, you get an antidiuresis?

PITTS: No, I am afraid I cannot elucidate that one.

BUCHBORN: Beim Diabetes insipidus wird ja zur Ausscheidung einer normalen Menge Harnfixa ein außerordentlich großes Lösungsmittelvolumen benötigt. Durch Quecksilber erzeugt man eine osmotische Diurese im Einzelnephron und schwemmt damit vermehrt isotonische Flüssigkeit in das distale Nephron ein, während gleichzeitig die Natriumrückresorption dort selbst durch Hg mehr oder weniger gehemmt wird. Infolgedessen kann im distalen Nephron nicht mehr so viel osmotisch freies Wasser gebildet werden. Die Clearance des freien Wassers wird also geringer, und die Harnfixa können in einem relativ geringeren Lösungsmittelvolumen ausgeschieden werden, so daß die Diurese zumindest innerhalb 24 Std. zurückgeht und die Harnkonzentration etwas weniger hypotonisch wird.

PITTS: You were speaking now of urine flow and not of free water clearance flow, were you not?

BUCHBORN: The urine flow is reduced, and the free water clearance compared with the urine flow, too. It is not a complete antidiuresis, but only a moderate diuresis inhibition with increasing urine concentration.

HEINTZ: I was speaking of urine flow. For example, a patient with diabetes insipidus has perhaps a daily urine flow of 8 litres. When you give him mercurial medicaments, you can reduce the 24 hour urine flow to 4 litres.

thiazide? Do you have any such effect on the glomerular filtration rate, which side also occur after peculiar to chloro filtration rate falls?

chlorothiazide

HOLLANDER: Do mercurials also reduce the glomerular filtration rate?

rate at least of moderate proportions. We then double the dose and give it again, and we get no further drop. Why, I do not know.

HOLLANDER It is conceivable that the reduced diuretic response in diabetes insipidus might be due to an unusually marked depression of the glomerular filtration rate caused by the diuretic. I know of some experiments which show that the diuretic response to hydrochlorothiazide progressively falls as the dosage of the drug is increased above 150 mg/day. The depression of urine flow at these high dose levels appears to be significantly correlated with the depression of the glomerular filtration rate.

REINH I have some data on this point. We have been determining the glomerular filtration rate in patients with various renal diseases before and after 500 mg of chlorothiazide. We found only a very slight reduction in the filtration rate, and this was not a constant feature. On the whole there was a slight effect on the filtration rate and no effect on the blood pressure.

PITTS Would it be given orally or intravenously?

REINH It was given intravenously in a dose of 500 mg of chlorothiazide. On the other hand, if you give chlorothiazide or hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension and you bring the blood pressure down the glomerular filtration rate may drop markedly.

ULLICH Mercury compounds increase the excretion of potassium and the excretion of ammonia and hydrogen ions is unchanged. Is that so?

PITTS This question will have to be answered in two parts: whether you mean experimentally or clinically. Experimentally, if a dog is on a low potassium intake and is excreting very little potassium, a mercurial diuretic will increase the excretion of potassium, for mercury blocks a fraction of the reabsorption of this ion. If the dog is loaded with potassium and is secreting this ion, then a mercurial diuretic will reduce the excretion of potassium. Clinically, of course, mercurial diuretics increase the excretion of chloride to a greater extent than sodium. The excretion of potassium, ammonia and hydrogen ions is increased to balance the deficit of sodium excretion.

ULLICH And in the dog is the ammonia excretion changed by mercurial compounds?

PITTS Not appreciably under our experimental conditions.

ULLICH Are these findings consistent with our view of the localization of exchange of potassium against sodium? I mean that the exchange of potassium against sodium is located in the distal parts of the convolutes or at the beginning of the collecting ducts and that ammonia secretion is located in the collecting duct near the papilla.

PITTS I really cannot answer you, Dr. ULLICH, in any exact fashion. However, we feel that mercury exerts its effect largely by blocking the reabsorption of sodium in the proximal tubule. If you block active sodium transport in the proximal tubule, more sodium and chloride will be delivered to more distal parts of the nephron. By this I mean not only the distal convoluted tubule but the collecting duct as well. If mercury has relatively little effect on the exchange of hydrogen or ammonia for sodium, then more chloride will be excreted than sodium. Hydrogen and ammonia will be excreted along with chloride and relatively less sodium will be excreted.

CROSS If I understood you correctly, you found for hydrochlorothiazide the same sodium excreting capacity as for chlorothiazide.

PITTS This does not agree with the usual clinical observations.

GROSS: No, nor with other animal experiments

PITTS: We are working with dogs, with intravenous rather than oral

thiazide has a greater effect on both bicarbonate and potassium excretion than has hydrochlorothiazide whereas we see little difference between these two drugs as to their effects on sodium and chloride reabsorption. This is not what has been described clinically.

GROSS: And in the rat. However, as far as I remember, in Dr GAUNT's experiments with dogs, the difference between chlorothiazide and hydrochlorothiazide was definitely less pronounced than in the rat.

GAUNT: Yes, the difference in the dog was less than in the rat.

KRUCK: You mentioned that paper concerning aldosterone and the stop flow method. Do you have any information about the change in the potassium concentration between the proximal and the distal tubule? I was impressed with your demonstration showing that the proximal potassium concentration was high, indicating a proximal potassium secretion, but you already stated that this could be a methodical error.

PITTS: That is right.

KRUCK: Do you have any idea whether there could be any excretion or less reabsorption of potassium in the proximal or distal tubule when the aldosterone output is increased?

PITTS: I do not know, but I perhaps should explain at least one of the difficulties that we have had with potassium. You no doubt know that other people who work with stop flow methods do not describe the same

SCHWIGER Ändert sich eigentlich der Sauerstoffverbrauch in der Niere während der Anwendung der Diuretica?

PITTS I know nothing about it

RICHTFRIED Eine der erstaunlichsten Tatsachen in bezug auf den

Comparative studies on the pharmacological effects of new diuretics

By

ROBERT GAUNT

One of the consequences of the world wide research in all fields of experimental medicine is that numerous drugs are found which in different ways achieve the same therapeutic end. This is desirable because it permits choice and individualization of therapy in appropriate cases; it permits combination therapies when so indicated; and the knowledge that there are a variety of pharmacological approaches to a given problem stimulates the search for and probable discovery of new and better drugs.

Diuretics which act by one or another means are numerous and of many types. The simplest of all is water itself, which when excreted takes some sodium with it and hence causes a net loss of both sodium and water from the body. Our most popular beverages contain diuretics either caffeine or ethanol, the latter acting by inhibiting the secretion of antidiuretic hormone, no pharmaceutical house has yet matched the magnificence of the wine makers and brewers art in dispensing this type of drug in palatable form. There is however reason to believe that the therapeutic diuresis by causing a chemical

All known and used in the most important therapy started with the discovery that sodium bicarbonate in the urine with an associated metabolic acidosis (36) and that it was an inhibitor of carbonic anhydrase (25). The use of sulfanilamide as a tool helped PETERS and ALEXANDER elucidate the renal mechanisms involved in acid excretion and the role of carbonic anhydrase in that process (29).

Further chemical work by ROBLIN (35) and pharmacological work by MAREN et al (26) led to the introduction of the sulfonamide acetazolamide (DiamoxTM) a highly active carbonic anhydrase inhibitor (Fig 1). This compound has been followed by others with similar spectra of activity and was of great use in basic physiological studies as a practical diuretic and for other purposes.

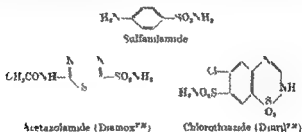


Fig 1 Sulfonamides with diuretic activity

The next stage in this unfolding story was opened by the chemical work of SPRAGUE and NOVELLO and the pharmacological work of BAYER and colleagues who synthesized and characterized the benzenedisulfonamide derivative chlorothiazide — DiurilTM (37) (Fig 1). This was a very useful diuretic with oral activity, low toxicity and a combination of actions which included carbonic anhydrase inhibition and some action which resembled that of mercury. In addition because it could be used chronically without great danger it was found useful as a supplemental agent in the treatment of hypertension — the effect being at least in part equivalent to that of a low salt diet — and thus it expanded vastly the therapeutic potential of diuretics generally.

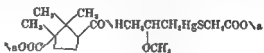
While this was going on work was proceeding in our laboratories in Summit along three separate but related lines. The story of this work will constitute the remainder of this report.

The three approaches were first an attempt was made to prepare improved organomercurials second a still continuing program is underway attempting to develop pharmacological inhibitors of aldosterone secretion third along with many others we sought for sulfonamides with improved biological properties. From these projects there emerged some disappointments some unexpected scientific results and some new products of considerable practical importance.

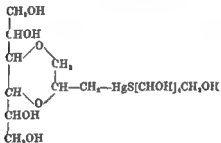
I Organic mercurials In this field the goal of our work like that of others was to prepare pharmacologically active and

potent compounds with the least possible toxicity particularly cardiac and renal toxicity. Advantage was taken of the demonstration by LONG and FARAH (21) and by LEHMAN (20) that combinations of mercury with certain thiols produced compounds with desirable therapeutic ratios.

Working on this premise Dr L. H. WERNER (40) prepared and our biological laboratories tested approximately 100 compounds. A mercurated polyhydroxy ether combined with thiosorbitol was synthesized which is probably the most active and one of the safest mercurials known (23). This was called diglucomethovane (MersobenTM) (Fig 2). Others of course worked along similar lines generally however using mercurated allylamides of carboxylic acids and some very useful products resulted e.g. mercaptomerin (ThiomerinTM).



Mercaptomerin (ThiomerinTM)



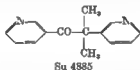
D glucomethovane (MersobenTM)

Fig 2 Two types of potent mercurial diuretics

A large amount of work went into Mersoben but it was never introduced for medical use except for research purposes because (a) it was very expensive to prepare (b) we were never able to produce stable and uniform lots on a large scale and (c) before these problems were solved new types of diuretics began to eclipse the mercurials.

II Inhibitors of aldosterone secretion Presumably if one had a drug which could block the secretion or counteract the action of aldosterone it would be a very useful therapeutic tool in numerous ways and act as a sodium diuretic.

The original direction of our work along these lines was determined by the fact that Dr M J ALLEN, who had originally made the compound amphenone B an adrenal cortical inhibitor, is now a member of our staff. Dr W BRYCZE became interested in the same field and in collaboration with Dr ALLEN made a large number of compounds attempting to find inhibitors of adrenal cortical secretion — in contrast to steroids such as the spiro lactones (18-21) which antagonize the effects of adrenal hormones. The complex methodology and biochemistry of testing these compounds was handled by Drs J J CHART and H SHEPPARD.



Su 4885

2-methyl-1,2-bis(3-pyridyl)-1-propanone

Fig 3 Su 4885 — an inhibitor of 11β hydroxylation of adrenal steroids

A compound was found (Su 4885 — Fig 3) which effectively reduced total 17 OH corticoid secretion in the dog (4-7) and man (23) under certain circumstances. It was soon demonstrated however in two outside laboratories [LIDDLE et al (8-22-23) JENKINS et al (15-16-17)] and confirmed in our own (6) that the predominant effect of moderate doses of Su 4885 was to block 11β hydroxylation in the adrenal steroidogenic process i.e. to block mainly the production of cortisol, corticosterone and aldosterone.

On this basis Su 4885 might have been of great interest as a diuretic if its action had simply stopped at that point. Unfortunately the suppression of cortisol secretion resulted in greatly increased secretion of ACTH. When this ACTH acted upon adrenals in which the biosynthesis of the 11 OH steroids was blocked it caused a great compensatory outpouring of Reichstein's Compound S (11-deoxycortisol).

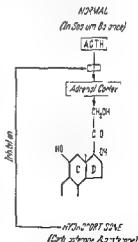


Fig 4 Showing the normal balance between the secretion of ACTH and hydrocortisone (cortisol) in which the stimulatory effect of the former is partially counterbalanced by the inhibitory effect of the latter.

and cortexone (DOC) By this maneuver, nature completely frustrated our experimental plans in fact, the amounts of these mineralocorticoids produced were such that sodium retention oftentimes resulted despite the lack of aldosterone (Fig 4 5)

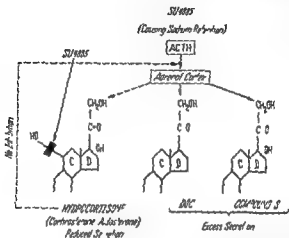


Fig 5 Showing the effects of Su 4885 which by blocking 11 β hydroxylation either partially or completely blocks the synthesis of all C 11 OH corticoids. These include the main corti-

Despite the failure to achieve our major goal an interesting unexpected use of Su 4885 appeared. This drug can be used as a tool in the differential diagnosis of various endocrine diseases and for evaluation of endocrine therapies for this and related purposes it is now being widely studied.

III Sulfonamides. The third line of work undertaken was a chemical biological study of various types of benzene disulfonamides.

The chemists were Drs GEORGE DE STEVENS and L. H. WAXNER. The

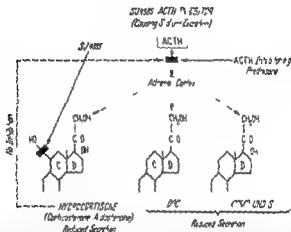


Fig 6 Like Fig 5 except that an ACTH inhibiting steroid which is not salt-retaining such as prednisone is given with the ACTH. This prevents the compensatory hypersecretion of DGC and Compound B thus resulting in sodium diuresis (Based on the work of LIBBLER et al.)

Early in the study Dr DE STEVENS brought to Dr CHART for general biological testing a test tube which he had expected and intended to contain a 7 membered heterocyclic diuretic with the formula shown in Fig 7

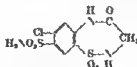


Fig 7 Su 4784 (7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-2-thio-1,2,5-benzothiadiazepine 1,1-dioxide) Work on the chemistry of this compound led to the synthesis of hydrochlorothiazide

potency and biological properties of hydrochlorothiazide. In addition other related compounds with qualitatively similar actions have been described by us and others (13, 31, 38).

Biological properties of hydrochlorothiazide. Laboratory studies

The original reports of BEYER and others (37) on the pharmacology of chlorothiazide serve as a basis for comparison with related compounds. The major differences between hydrochlorothiazide and chlorothiazide as far as they are now known consist of a greater potency and duration of action of hydrochlorothiazide and of different effects on the excretion of potassium chloride and bicarbonate. The latter is presumably due to a lesser ability of hydrochlorothiazide than chlorothiazide to cause carbonic anhydrase inhibition. Qualitative differences between the two compounds in their effects on potassium excretion were not apparent in our short term animal experiments but others have found in different circumstances both in dogs and man that hydrochlorothiazide causes relatively less potassium excretion than chlorothiazide ((33, 31) *Prata's Symposium*). In our hands hydrochlorothiazide did not cause any definite reduction in blood potassium or gross symptoms of hypokalemia in animals even when huge doses were given for several months in chronic toxicity studies (FURL and DIBBLE unpublished).

The apparent differences between chlorothiazide and hydrochlorothiazide however will vary depending upon not only the species used but as implied above on the circumstances under which the experiments were done. Examples are given subsequently. It might be expected therefore that the response of the human patient to the drug could vary considerably depending on his physiological status.

Potency. The potency of hydrochlorothiazide relative to chlorothiazide was first systematically determined by RENZI and CHART in rats loaded with a priming dose of 0.2% NaCl (5, 31). This particular procedure was used because we had much previous experience with it in experiments primarily concerned with water diuresis. Relative to chlorothiazide hydrochlorothiazide was 19 to 21 times more potent as regards sodium, potassium and water excretion. Under these conditions the greater excretion of chloride than sodium distinctly seen in the dog (2) was not observed at all. If rats were primed with 0.9% NaCl the potency of hydrochlorothiazide relative to chlorothiazide was somewhat less than when more dilute fluid was given and was twice as great for sodium (15 times) as for water (7 times). Others have reported that

using somewhat different techniques in rats hydrochlorothiazide is 10 times as potent as chlorothiazide (13)

In work with dogs in our laboratory the dogs being primed with 0.9% NaCl BARRETT RUTLEDGE SHEPPARD and PLUMMER (2, 3) found that relative to chlorothiazide hydrochlorothiazide potencies were as follows sodium excretion 5 \times chloride excretion 9 \times potassium excretion 4 \times and water excretion 6 \times . In contrast BAER et al (1) in work on dogs apparently not primarily concerned with establishing potency estimated hydrochlorothiazide to be 10 times as active as chlorothiazide.

It is of interest that in human subjects estimates of potency differences between hydrochlorothiazide and chlorothiazide differ widely from 4 to 90 with the usual estimate being about 10. The variation of results in animal work suggests clearly that the response of a human subject would be expected to vary in different circumstances and this no doubt accounts for variations actually observed.

SHEPPARD (2) working in our laboratory using the method of ROUGHTON and BOOTH (35) found that as a carbonic anhydrase inhibitor hydrochlorothiazide had only one ninth the activity of chlorothiazide despite its greater potency as a natriuretic. This presumably accounts for BARRETT's finding (2) that chloride (rather than bicarbonate?) was excreted in excess under the influence of hydrochlorothiazide and that the urine of dogs treated with hydrochlorothiazide was acid (ca pH 6.5) in contrast to the alkaline urine (ca pH 8.7) excreted by animals given an otherwise equally effective dose of chlorothiazide.

Time course and duration of action. After oral administration in rats the maximal effects of hydrochlorothiazide on sodium excretion are reached between 60—90 minutes, while those on water excretion occur at approximately 150 minutes (RENZI unpublished). This suggests that the water excretion is a secondary adjustment to electrolyte loss. In dogs the effects of a single dose of hydrochlorothiazide continue for longer than 3 hrs while those of chlorothiazide are largely spent within 4 hrs (2).

Interaction of hydrochlorothiazide with other drugs and steroids in rats. Hydrochlorothiazide will counteract the sodium and water retaining effects of aldosterone and cortexone (desoxycorticosterone) (RENZI et al (31)). The effect of prednisolone a strong natriuretic and diuretic agent in rats was enhanced by hydrochlorothiazide — a fact suggesting that this combination might be worthy of trial in cases of edema refractory to simpler therapies.

If adrenalectomized animals are loaded with fluid and electrolytes in acute tests the excretion of these substances is greatly delayed as a result of adrenalectomy. Under these circumstances curiously hydrochlorothiazide increases the rate of sodium and potassium excretion but not that of water (31). The reason for this phenomenon is not known but it may be that the low glomerular filtration rate of adrenalectomized rats presumably not elevated by hydrochlorothiazide limits the rate of water excretion.

Vasopressin in the rat causes an initial antidiuresis followed by a rebound water and electrolyte loss. When vasopressin was given simultaneously with hydrochlorothiazide the vasopressin caused an initial quick antidiuretic effect followed by the effects of the more slowly acting hydrochlorothiazide. This resulted at 3 hrs in net water sodium and potassium loss (31).

In view of reports that chlorothiazide and hydrochlorothiazide reduced urine volume in diabetes insipidus (CRAWFORD and

dose which enhanced water (but not sodium) diuresis but did not produce natriuresis (since a complete suppression of the neurohypophysis was probably not induced this experiment serves as no check on the CRAWFORD KEENEY work.) In the presence of ethanol hydrochlorothiazide exerted its typical natriuretic and water excreting effect. The additive water diuretic action of the two drugs combined resulted at 3 hrs in the excretion of 114% of the water administered i.e. in dehydration. Again it will be of interest to determine if similar demonstrations of the combined effects of ethanol and hydrochlorothiazide can be made in man.

Reserpine and styroxygline cause a retention of sodium potassium and water in acute experiments in rats. These effects are counteracted by hydrochlorothiazide (31).

In general the results with combinations of hydrochlorothiazide and the other drugs are predictable on the assumption that one obtains an algebraic summation of their separate effects without specific drug antagonisms (of the type seen with spiro-lactones) being involved.

Effects in experimental pathological conditions. Hydrochlorothiazide provides some protection against the experimental nephrosis induced in rats by the aminonucleoside derivative 6 dimethylaminopurine 3 amino-d ribose (GROSS et al. (14)) and in the congestive failure like syndrome of dogs caused by post

renal restriction (5) Both of these are conditions in which a renal retention of sodium is involved On the other hand GROSS found (14) that hydrochlorothiazide is not protective in the inflammatory condition caused by dextran or in the eclampsia like syndrome caused by renin and cortisone in rats The latter two states are primarily associated with changes in capillary permeability Furthermore hydrochlorothiazide despite its ability to facilitate water excretion did not protect rats against water intoxication (CHART unpublished) This may have been due to the fact that the observed augmented sodium excretion in animals showing maximal water diuresis and needing to excrete only water permitted excess water to be transferred into cells intracellular hydration is the presumed basis of the water intoxication syndrome

Effects on circulation Pharmacological interactions Hydrochlorothiazide does not affect blood pressure in anesthetized normal dogs (2) in trained unanesthetized dogs (MATWELL unpublished (14)) or in dogs (MATWELL unpublished) or rats (BERN unpublished) with renal hypertension It may decrease slightly the pressor response to norepinephrine in anesthetized dogs (2) and will also do so in unanesthetized normal dogs after several days treatment (14) Contrariwise the response to a ganglionic blocker (EcolidTM) is enhanced after one week's treatment (14) The drug will potentiate the action of hydralazine (AapresolineTM) in that when given with hydrochlorothiazide an otherwise non effective dose of hydralazine may cause hypotension [BARRETT (2)]

The relation if any of these cardiovascular responses to the effects of hydrochlorothiazide on electrolyte metabolism is not known but it should be recalled that hydrochlorothiazide does not cause changes of blood concentration of electrolytes in normal animals Subtle changes in blood volume however could be involved in the effects on blood pressure In 6 of 12 dogs hydrochlorothiazide enhanced the depressor effects of histamine but inhibited the gastrointestinal effects of histamine (3) Thus possible relation of hydrochlorothiazide to the action or metabolism of histamine could likewise

Hydrochlorothiazide
experimental hypertension
or adrenal gland
upon a human
renal hypertension
caused

role in the electrolytic actions
as an anti-hypertensive drug
active action in the
an experimental syndrome
than usual in
or hypertension
of not

on excess salt. Although it is neither excluded nor proved that the actions of hydrochlorothiazide in experimental hypertension are secondary to its effects on sodium metabolism to some degree at least that is probably the case.

Distribution and excretion of hydrochlorothiazide SHEPPARD and associates (unpublished) have studied in our laboratory the distribution in the body and rate of excretion of hydrochlorothiazide H^3 labelled at position number 3 of the heterocyclic ring (Fig 9).

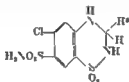


Fig 9 Hydrochlorothiazide H^3

Some of the data are summarized in Table 1. It is seen from urinary values that excretion of the drug begins within one hour (the time that the natriuretic action begins) and continues at a steady rate for 3 hrs. at 5 hrs. 40% of the administered material has been excreted. Excretion continues for several days at a low but steady rate and the percentage excreted increases at the lower doses. This probably accounts for the observation that large doses of hydrochlorothiazide exert effects of greater duration as well as intensity than small ones.

Table 1 *Distribution and excretion of hydrochlorothiazide H^3 after oral administration to rats — 5 mg/kg (from data of SHEPPARD and associates)*

Hours after adminis- tration	Micrograms hydrochlorothiazide per g tissue or per ml fluid				
	Kidney	Liver	G I Tract	Plasma	Urine (% total)
1	6.68	27.8	36.0	1.53	39 (11.5)
2	5.39	18.3	28.8	0.72	33 (10.8)
3	2.24	14.6	25.2	0.33	36 (12.6)
4	1.40	5.6	26.9	0.16	37 (5.4)
5	1.19	3.1	22.0	0.16	34 (0.8)
					(41.1)

A large fraction of the compound remains in the gastrointestinal tract. Between 2—5 hrs most of this is in the caecum and large intestine. Relatively large amounts are also found in kidney tissue. Less amounts were found at all stages in muscle, heart, brain and fat.

Hydrochlorothiazide and the kidney. BAER et al (1) have shown that hydrochlorothiazide, like chlorothiazide, can be excreted by tubular secretion and that the secretory mechanisms involved are similar to those utilized by penicillin, p-amino hippurate and other organic acids — a mechanism inhibited by probenecid. The actions of hydrochlorothiazide, again like chlorothiazide, were not associated with any effects on the glomerular filtration rate.

PITTS and associates (30) in studying the mechanism of action of chlorothiazide thought that its effects on carbonic anhydrase inhibition were probably exerted through the same pathways as those influenced by acetazolamide. Chlorothiazide however, was distinctly weaker than acetazolamide in this respect. The additional mercury like effects of chlorothiazide were, on the other hand, additive to those of mercury itself when the two were given together in maximally effective doses. From this it was inferred that mercury and chlorothiazide probably interfere with different enzymatic reactions supplying energy to a single reabsorptive mechanism. Some difference in the mechanism of action of hydrochlorothiazide and mercury is also implied by the fact that the rat is highly responsive to the former but not to the latter, unlike the dog and man which respond to both (cf p 176).

On the basis of stop flow analyses VANDER et al (32) concluded that chlorothiazide reduced reabsorption of sodium, potassium and water in the proximal tubules. In the distal tubules it did not affect sodium concentration but did inhibit potassium reabsorption and enhance potassium secretion. The data involved are consistent with those presented by PITTS in this Symposium.

Whether or not hydrochlorothiazide acts like chlorothiazide in these respects remains to be determined, but be that as it may, hydrochlorothiazide accumulates selectively in the central portion of the proximal convoluted and the whole of the distal convoluted tubules. This has been shown by Drs DARMADY¹, RENZI, MOWLES, SHEPPARD and STRANACK (unpublished) in autoradiographic

¹ The author is greatly indebted to Dr M DARMADY, Portsmouth Area Pathological Service, England, for permission to quote this unpublished work, done while he was a guest investigator in the Renal Research Unit of our laboratory.

studies of individual nephrons. These nephrons were dissected from rat kidneys at 2, 5 and 24 hrs after the oral administration of hydrochlorothiazide H^3 (5 mg/kg) having a specific activity of approximately 260 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$. Autoradiograms were obtained from 60—100 days after administration of hydrochlorothiazide. Since the β particles from the tritium have a range of only 1—2 microns the recorded radioactivity must have arisen from the cells of the localized regions of the tubules and not from their lumina. Such localization may indicate the sites of pharmacological action of the drug. This interpretation would be consistent with the evidence of VANDER et al. (39) based on stop flow studies.

Conclusions. The exploration of sulfonamide chemistry has yielded a rich return in drugs of therapeutic value. This group of compounds provided the first of the widely applicable agents for the treatment of bacterial infections. More recently they have provided the only practicable adjunctive drug therapy for the treatment of diabetes mellitus. In the historic series from sulfamidamide to acetazolamide to chlorothiazide to hydrochlorothiazide they have provided important tools for physiological study and widely useful therapeutic agents for treatment of diseases characterized by edema and hypertension. The versatility of the series is illustrated by the fact that even within the growing group of known sulfonamides which act as diuretics at least two different modes of action are involved. Acetazolamide for instance acts primarily by inhibiting carbonic anhydrase whereas hydrochlorothiazide acts mainly by some other means resembling but not identical to that of mercury. Chlorothiazide is intermediate between the two exerting a stronger carbonic anhydrase inhibition and a weaker mercury like action than hydrochlorothiazide. All known compounds in the diuretic series are remarkably non-toxic.

There are numerous pharmacological routes to the development of diuretic drugs. This paper has attempted to outline those which have been followed in our laboratory with particular attention given to the experimental work which led to the introduction of hydrochlorothiazide. The related clinical studies which established the practical significance of this program are covered by other papers in this Symposium.

Schlussfolgerungen

Die Forschung auf dem Gebiet der Chemie der Sulfonamide hat zur Auffindung einer grossen Zahl therapeutisch wertvoller Verbindungen geföhrt. Zu dieser Substanzgruppe gehören nicht nur Präparate die in der Behandlung bakterieller Infektionen eine breite Anwendung gefunden

haben, sondern auch Verbindungen der Formel $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$

Die aus diesen Aminen erhaltenen Sulfonamide besitzen eine bemerkenswert geringe Toxizität

Es gibt zahlreiche pharmakologische Möglichkeiten zur Aufklärung

Résumé

Les recherches entreprises dans le domaine de la chimie des sulfamides ont fourni de nombreux médicaments d'une grande valeur thérapeutique

peu toxiques

De nombreuses méthodes pharmacodynamiques ont servi au développement des diurétiques. Ce travail présente celles que l'on emploie dans nos laboratoires, en particulier les travaux expérimentaux qui ont conduit à l'introduction de l'hydrochlorothiazide

References

- 1 BIER J F, H F REYNOLDS and K H BAYNE *Proc Soc Exper Biol Med* 106, 442 (1959) — 2 BARRETT, W E, R A RUTLEDGE, H SHEPPARD and A J PLUMMER *Toxicol and Appl Pharmacol* 1, 333 (1959) — 3 BARRETT,

- 33 VANDER A J R L MALIN W S WILDE and L P SULLIVAN
J Pharmacol Exper Therap 12: 19 (1959)
 40 WERNER L H and C R SCHOLZ *J Amer Chem Soc* 76 2453
 (1954)

Discussion

RICHTERICH In alkalosis mercurial fastness is frequently observed while carbonic anhydrase inhibitors lose their effectiveness in the presence of acidosis. Are there any experimental or clinical studies available on the diuretic effect of hydrochlorothiazide in acidosis or alkalosis?

GAUNT We did not do such work but it was done for both chlorothiazide and hydrochlorothiazide by Beyer and co workers (13).

PITTS In experimental animals they found that chlorothiazide was

GAUNT No it has not. Amphenone seems to be a more general inhibitor of adrenal steroid secretion. The trouble with Amphenone B is that it has a huge number of other effects. I do not know what to call side effects and what main effects. It is easy enough to modify the molecule and eliminate most of these additional actions. To get the specific desired adrenal effect is apparently not so easy.

MULLER There is one thing I can say about Amphenone B in normal man. It produces an excellent suppression of aldosterone but much less depression of the 17 hydroxycorticoids. However the time of administration is very short since after 3 days the patient refuses further therapy.

GAUNT I am glad you studied this problem. I had not realized that Amphenone depressed aldosterone selectively.

MULLER It acts on both but it seems that the organism can compensate better for the corticoid loss than for the aldosterone suppression.

17-2

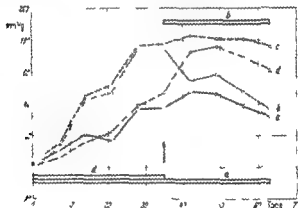
GAUNT These rats were adrenalectomized 18 hours before the test was done then given a fluid load and measurements were made over a 3 hour period. With hydrochlorothiazide we got some increased sodium excretion not increased water excretion but if prednisolone was given with the

hydrochlorothiazide then a more or less normal response was obtained. That is not too surprising, we were just giving an effective substitution therapy.

WIRZ: Is the sodium output in the adrenalectomized rat after hydrochlorothiazide comparable to that in the normal rat?

bestätigen

Den Deoxycorticosteron Hochdruck an der Ratte kann man durch Hydrochlorothiazid sowohl in seiner Entwicklung unterdrücken bzw. hemmen als auch therapeutisch beeinflussen.



(Natrium-Zeit in mg)

Desoxycorticosteron nachweisbare Anstieg von Natrium im Muskel und von Natrium und Kalium in der Aorta wird durch Hydrochlorothiazid nicht aufgehoben oder signifikant vermindert. Die Natriumretention, die wir mit den verwendeten Methoden erfassen, wird somit nicht eindeutig durch Hydrochlorothiazid beeinflusst.

HOLLANDER: Have you found any correlation between changes in body electrolytes and fluid volume and those in the reactivity of the blood pressure to the various pressor and depressor substances that you have studied?

GROSS: I can only say that with the determinations we made we did not find a correlation, but we did not determine the blood volume or the plasma volume. The electrolyte studies we made in various tissues did not reveal a definite decrease of sodium concentration in the aorta or in the skeletal muscle or a definite influence on the potassium concentration in these tissues compared with those from animals which had only desoxycorticosterone. But I think this may rather be due to the inadequacy of our methods than to the actual conditions.

HOLLANDER: We have done similar reactivity studies in human subjects and in general we have confirmed the observations of Dr. Gross. Chlorothiazide when given for a few days significantly reduced the blood

— 2 1/2 — as a comment regarding these

insipidus they -

"
" "
" "
" "
" "

usually in

(CASE if there is
ly frothy stools)

When you give

Is it still a water diuresis or is there an increase of the osmolality in the urine?

(CASE That is the experiment of

12.24 (100) the free water clearance remain more or less the same?

12.27 It was not measured in these cases

12.27 I should say that the experiments by HENNINGSEN and

indicate that hydrochloric acid

I can

12.28 (100) when this is accepted by the

secretion of

Let
chh
Ent

V. A. Izrael' b^e

Allgemeine Nebenwirkungen der diuretischen Therapie

Von

HANS JAHNKE

Die allgemeinen Nebenwirkungen der Diuretika bei der diuretischen Therapie bestehen — wenn wir einmal absehen von der Thromboemboliefährdung durch brüche Entwässerung — in der VFLU SHELLENBERGER (1951) LYONS (1952) GORMES (1953) im wesentlichen in Störungen des Wasser und Elektrolytwechsels und ihren Folgen. Dabei handelt es sich nicht um typische Nebenwirkungen sondern um unerwünschte Auswirkungen der normalen pharmakologischen Wirkung der Diuretika. Auch ihrem diuretischen Effekt zugrunde liegt zu einer Störung kann es dann kommen wenn die Diuretika zu hoch gegeben werden und vor allem wenn es sich um fortgeschrittene oder komplizierte Nierenerkrankungen handelt bei denen der Organismus zusätzliche Eingriffe in den Wasser und Elektrolythaushalt nicht mehr genügend ausgleichen kann.

1. Eigenschaften verschiedener Diuretika und typische Wirkungen auf den Elektrolythaushalt

Wir müssen daher zunächst ausgehen vom Diuretikum worunter hier der Nettoeffekt des betreffenden Diuretikums die Elektrolytausscheidung verstanden werden soll. Der Wirkungsmechanismus wird dabei einmal außer acht gelassen. Diuretikum bedeutet Natriuretikum. Die verschiedenen Diuretika unterscheiden sich darin ob gleichzeitig als Anion vom Chlorid oder Bicarbonat ausgeschieden wird. Ersteres der Quecksilber Diuretika dem nach den Untersuchungen von TIERICH (1959) RUTTENBERG SPRING u. THOMAS (1959) Hydrochlorothiazid zuzurechnen ist letzteres der Typ der anhydriochammer. In diese beiden Gruppen lassen sich Diuretika einordnen. Allerdings ist auch eine kombinierte möglich wie dies vom Chlorothiazid bekannt ist. Der Wirkungsmechanismus wird anhand der Elektrolytausscheidung analysiert. Verschiedene Untersuchungen wurden z. B. von FORD ROCHFORD

MOYER u SPURR (1958) bei ambulanten Herzkranken durchgeföhrt und von FORD (1959) zusammenfassend dargestellt

Tab 1 gibt einen Überblick über die *Eigenschaften verschiedener Diuretica*. Die Diuretica vom Quecksilber Typ sind gekennzeichnet durch eine Na und Cl Diurese und bewirken beim Ödemranken häufig eine Tendenz zur hypochlorämischen Alkalose. Für die ansauernden Diuretica besonders die Carboanhydrasehemmer sind besonders große Kaliumverluste charakteristisch. Dies ist bekanntlich auch der Nachteil des Chlorothiazids bei dem

zu

u

u

H₂

(1959)] Je höher die Dosis des Chlorothiazids und je geringer der diuretische Erfolg ist, desto größer sind die Kaliumverluste. Beim Hydrochlorothiazid (und der entsprechenden Trifluoromethylverbindung MONTERO ROCHELLE u FORD (1959)) ist die Carboanhydrasehemmung dagegen wesentlich schwächer [BEYER (1958)] so daß Kaliumverluste in der Regel gering sind [RICHTERICH

Natriumretention führen jedoch alle starkwirkenden Diuretica zu Kaliumverlusten

Die *speziellen Nebenwirkungen* der Diuretica sind generell gering. Dies gilt auch für die Quecksilberpräparate, wenn sie nicht intravenös oder trotz ausbleibender Diurese gegeben werden. Auf der anderen Seite ist auch nach den Sulfonaminderivaten mit gelegentlichen allergischen Reaktionen zu rechnen. Nach Chlorothiazid wurden bisher 10 Fälle von Thrombopenie und meist thrombopenischer Purpura, davon einer mit Agranulozytose publiziert [DIXON KIM u VEER (1958), HOLBOTH THOMSEN HAAGENSEN u PRFSNIK (1958), JAFFÉ u KIERLAND (1959), ZUCKERMAN u CHAZAN (1958), NORDQVIST CRAMER u BJÖRNTROP (1959)] neben ¹ u. a. = 1 man Magenbeschwerden u a. [HOLBOTH HEJTMANCIK GRAHAM (1958)]

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Über größere Kaliumverluste auch nach Hydrochlorothiazid berichteten inzwischen SACKNER WALLACK u BELLET (1959) und FLEMING ZILIA BAYLISS u PIRKIS (1959)

Hinsichtlich der Wirkstärke durften die Chlorothiazid den Quecksilberpräparaten annähernd gleichkommen wobei die orale Anwendbarkeit beim Schwerkranken kein wesentlicher Vorteil ist beim ambulanten Patienten sogar gewisse Gefahren einer unkontrollierten Anwendung mit sich bringen kann. Ein Nachlassen der Wirkung bei kontinuierlicher Anwendung ist besonders für die Carboanhydrasehemmer charakteristisch.

Ein wichtiger allgemeiner Grundsatz besteht darin daß etwaige Nebenwirkungen der diuretischen Therapie im Zweifelsfall

Herzinsuffizienz die Herzglykoside. Einen ähnlich physiologischen Effekt konnte man sonst nur noch von den kompetitiven Aldosteronhemmern (Spironolacton) erwarten. Auch die diätetische Natriumrestriktion bewirkt selbst kaum Störungen ist jedoch für das Auftreten von Nebenwirkungen Voraussetzung. Nebenwirkungen auftreten selbst muß man alle Diuretika mit Vorsicht überprüfen. Nebenwirkungen lassen an Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts denken während eine mangelhafte Wirkung vor allem auch durch den fortgeschrittenen Zustand des Ödemleidens selbst ungenügende sonstige Therapie, Komplikationen und geringes Glomerulusfiltrat bedingt ist. Im übrigen ist der Wirkungsverlust der Quecksilberdiuretika bei Alkalose der Carboanhydrasehemmer bei Acidose bekannt. Die Wirkung der Chlorothiazid ist von der Aciditätslage unabhängig. Richtfahrigkeitsbeeinträchtigung

verschiedenen Diuretika klinisch zu berücksichtigen und möglichst auszunutzen. d. h. bei Acidose Diuretika vom Quecksilbertyp zu geben und bei Zuständen mit hohem Bicarbonat Carboanhydrasehemmer anzuwenden also vor allem beim Cor pulmonale sofern die respiratorische Acidose noch nicht dekompensiert ist. Eventuell kann man alternieren zwischen anwässernden und alkalisierenden Mitteln und selbstverständlich muß man größere Chlorid- und

Kaliumverluste durch Zufuhr von außen substituieren. Gerade die Kaliumzufuhr macht aber oftmals Schwierigkeiten, weil die Patienten Kaliumsalze nicht gern nehmen und weil die Beurteilung des Kaliumhaushalts schwierig und unsicher ist. Man wird daher alle Diuretika bei denen Kaliumverluste besonders ausgesprochen sind möglichst vermeiden. Durch ein derartiges Vorgehen lassen sich Elektrolytstörungen weitgehend verhüten, jedenfalls soweit sie vorwiegend iatrogen sind.

Bei der großen Mehrzahl der Ödempatienten braucht man keine Elektrolytstörungen zu befürchten, wenn die Diuretika nicht zu häufig gegeben werden — Quecksilberpräparate nicht mehr als 2mal pro Woche, Hydrochlorothiazid in normaler Dosierung nicht länger als 3 Tage der Woche — und eine übergroße Diurese von 3 l und mehr vermieden wird. Es bleibt jedoch ein geringer Prozentsatz fortgeschrittener und komplizierter Fälle übrig, bei denen auch bei korrektem Vorgehen Elektrolytstörungen auftreten können, einfach deswegen, weil der Zellstoffwechsel und leicht auch die Rezeptoren der Regelorgane, jedenfalls aber ihr Erfolgsorgan die Niere nicht mehr normal funktionieren. Die Besprechung der Diuretika bedingten Elektrolytstörungen betrifft also eigentlich nur diese geringe Minderzahl von Patienten. Es lassen sich auch keine allgemeinerbindlichen Angaben über die Häufigkeit von Elektrolytstörungen bei der diuretischen Therapie machen, da sie ganz von der Schwere des Krankenguts und evtl. Komplikationen abhängt. Bei leichteren Fällen kommen sie praktisch nicht vor, bei schweren sind sie dagegen nicht so ganz selten. Es wäre jedoch falsch, wenn man bei den schweren Fällen bei denen die diuretische Therapie gerade entscheidende Fortschritte bringen kann, auf die Anwendung der Diuretika verzichten würde, nur müssen dabei die möglichen Nebenwirkungen beachtet und möglichst verhütet werden.

II Bedeutung des Grundleidens für das Auftreten von Elektrolytstörungen

Tab. 2 soll verdeutlichen, wie beim Auftreten von Elektrolytstörungen sowohl die diuretische Therapie als auch das Grundleiden und evtl. Komplikationen mitspielen und zwar in unterschiedlichem Ausmaß. Die Darstellung beschränkt sich auf die Herzinsuffizienz im Prinzip und die Verhältnisse bei der schweren Lebercirrhose und Niereninsuffizienz aber ähnlich. Die therapeutischen Maßnahmen, also die diuretische Therapie einschließlich Natriumrestriktion, sind generell Voraussetzung dafür, daß

Tabelle II Art und Bedeutung ursachlicher Faktoren von Elektro

Art der Störung	Ursachliche Bedeutung der Herzinsuffizienz selbst	Ursachliche Bedeutung von Komplikationen
<i>Hypotonämie</i>		
a) Mangel Form	<p>+</p> <p>insofern, als strenge Na Restriktion Voraussetzung ist und diuretische Therapie begünstigen kann und eine derartige Therapie nur bei deutlicher Herzinsuffizienz üblich ist</p>	<p>++</p> <p>Salz Wasser Verluste durch Erbrechen starkes Schwitzen Exsudat und Ascitesbildung, chirurgische Fisteln und Drainagen Pneumonie, salzverlierende Nierenerkrankheiten Nierenversagen usw</p>
b) Verdünnungs Form	<p>+++</p> <p>nur bei schwerer Herzinsuffizienz</p> <p>Verschlechterung des Kompensationszustands entscheidend für das Auftreten Störung des Zellstoffwechsels</p>	<p>+</p> <p>Komplikationen aller Art insofern als sie den Kompensationszustand verschlechtern</p> <p>(zusätzliche Salz Wasserverluste Schweiß Exsudatbildung können begünstigend oder auslösend mitspielen)</p>
c) sonstige u Mischformen	<p>wie oben, sowie kardiale Cirrhose</p>	<p>wie oben, sowie schlechter Ernährungszustand Hypoproteinaemie, Lebercirrhose usw</p>
<i>Hypochlorämische Alkalose</i>	<p>+</p> <p>tritt bei schwerer Herzinsuffizienz leichter auf weil dort Na intensiv retiniert und bei Diuretica Gabe mehr Cl (und K) eliminiert wird (d h bei starkem sekundärem Hyperaldosteronismus)</p>	<p>+</p> <p>begünstigt durch Erbrechen und Diarrhoe</p> <p>begünstigt durch sonstige Alkalose und K Mangel</p>
<i>Kalium Mangel</i>	<p>+</p> <p>durch Herzinsuffizienz selbst begünstigt und mit zunehmender Schwere häufiger (Störung des Zellstoffwechsels, Aldosteronwirkung)</p>	<p>++</p> <p>mangelhafte Ernährung (begünstigt durch Anorexie usw)</p> <p>Kaliumverluste bei Diarrhoe, polyurischen Nierenerkrankungen usw</p> <p>bei Lebercirrhose</p> <p>bei Zuständen mit Alkalose ebenso nach Acidose evtl bei Hyponatriämie</p>

Lystörungen nach diuretischer Therapie bei Herz-Kreislauferkrankungen

Ursachen in Beziehung
zu therapeutischen MaßnahmenVerhütung und
Behandlung bei der Therapie

++

Va Restriktion ist praktisch Voraussetzung
überwiegend diuretischer Therapie
bei mäßigem Druck kann aus
reichen

typische Leitsymptome mechanische
Natrium Wasser Retention (Pulsi-
lenkungsstörung)

++

Va Restriktion und freie Wasser-
zufuhr sind Voraussetzung Diure-
tika jedoch nicht unmittelbar
mit Natrium Wasserzufuhr Infu-
sionen auch ASTH und Kortison
können begunstigen

wird

Hauptursache ist intensive Therapie
mit *Hydrothiazid* bei starker
Natrium Retention und Retention
Ebenso nach *Hydrochlorothiazid*
kaum nach *Chlorthalidon*

+

generell bewirkt Natrium Retention
Na Restriktion und Retention
alle Faktoren können Natrium
retention fördern (alle Arten
Natrium Retention und Natrium
Retention aber auch Hydrochlorothiazid
zu Querschnittsdiuretika
Ammoniumchlorid Natrium Retention
Natrium Retention

Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention

Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention

Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention

Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention

Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention

Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention
Natrium Retention Natrium Retention

Tabelle 2

Art der Störung	Ursächliche Bedeutung der Herz ausfalls selbst	Ursächliche Bedeutung von Komplikationen
Hyperchlorämische Acidose	(evtl. Acidose durch Rechtsinsuffizienz begünstigt)	praktisch nur bei primärem Versenkschaden vorkommend
Dehydratation		
a) hypertone	—	zusätzliche Wasserverluste (intestinal, Schweiß usw.)
b) isotonische	—	wie oben

Störungen auftreten. Bei intensiver Diuretica-Anwendung werden die Elektrolytstörungen häufiger. Wohl deshalb sind sie zunächst in den Vereinigten Staaten besonders aufgefallen. Sicherlich ist aber auch eine echte Zunahme vorhanden, weil dank der Fortschritte der allgemeinen Therapie mehr Ödemkranke ein fortgeschrittenes Stadium ihres Leidens erreichen. Elektrolytstörungen entstehen offenbar besonders bei Therapieversuchen an derartigen fortgeschrittenen, bereits weitgehend therapieresistenten Fällen.

Schiedenen Störungen unterschiedlich. Rein iatrogen ist die hypertone Dehydratation durch Wassereinschränkung bei freier Natriumzufuhr, sie dürfte heute wohl kaum noch vorkommen. Schon bei der hypochlorämischen Alkalose nach Diuretica vom Quecksilber-Typ spielt aber wohl auch der Hyperaldosteronismus mit, denn sonst erfolgt die Na- und Cl-Ausscheidung nach diesen Diuretica etwa isomolar. Wenn schwerere Ödemfälle intensiv mit Quecksilberpräparaten oder Hydrochlorothiazid behandelt werden, ist regelmäßig mit der Tendenz zur hypo-

andere therapeutische Maßnahmen wie Kationenaustauscher

(Fortsetzung)

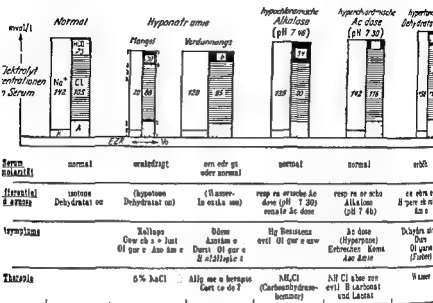
Leidet die Behandlung von therapieförderndem Maß ab	Berücksichtigung bei der Therapieform
ausgeleitet durch <i>Ammoniumchlorid</i> Therapie evtl. auch Carboanhydrat- hemmer und Kaliumaus- taucher	andauernde Mittel absetzen, evtl. Therapie mit Bicarbonat und Lactat vgl. abschwächende hyperchlorämische Azidose zur Steigerung der Hg- Wirkung Differentialdiagnose respiratorische Azidose
Bluthochdruckasservierung bei freier Salzaufnahme	vorsichtige Wassereinfuhr bei Na- Restriktion
Überschießende diuretische Therapie	in schweren Fällen 0,9% NaCl

Corticoid- und Glukokortikoidüberdosierung führen zu Kaliumverlusten, die besonders dann erheblich sind, wenn Natrium intensiv retiniert wird. Häufig sind Komplikationen beteiligt: Diarrhoe usw. und besonders eine ungenügende Nahrungsaufnahme, denn die basale Kaliumausscheidung von etwa 40 mval oder 1,5 g/Tag (Darrow (1936)) geht ja weiter. Bei schweren Herzkranken ist die Insuffizienz selbst schuld an einer cellulären Kaliumverarmung infolge Zellstoffwechselstörungen und Aldosteronismus. Hier sind auf Grund der tubulären Austauschvorgänge auch die diuretischen Kaliumverluste besonders groß. Beiden Hyponatriämie-Syndromen ist die Bedeutung von Grundleiden und therapeutischen Maßnahmen ganz besonders unterschiedlich: bei der Verdünnungsform steht die Schwere des Grundleidens im Vordergrund, während für die Mangelform eine Auslösung durch äußere einschl. diuretische Natriumverluste kennzeichnend ist. Alle starkwirkenden Diuretika können in schweren Fällen und besonders bei großer Diurese eine Mangel-Hyponatriämie auslösen, obgleich dies nicht die typische Reaktion ist.

III. Besprechung einzelner Elektrolytstörungen bei diuretischer Therapie

In Abb. 1 sind die Elektrolytkonzentrationen im Serum bei verschiedenen Störungen in bekannter Weise dargestellt und gleichzeitig einige klinische Daten angegeben. Da eine vollständige Beschreibung der verschiedenen Syndrome nicht möglich ist, sollen hier einige Störungen herausgegriffen werden, welche das

Zusammenwirken von Therapieeinflüssen und Grundleiden besonders deutlich erkennen lassen



Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die *Hyponatramie Syndrome*. Die klinisch bedeutsamen Hyponatramien werden dabei auf solche unter 132—130 mval/l beschränkt [DANOWSKI, FERGUSON u. MATHER (1955), FRIEDBERG (1957)]. Damit fallen die Symptome wie sie bei Eiweißmangel gerade auch im Rahmen

kommt. Es gibt auch keinen Hinweis auf ein regelmäßiges Auftreten [SCHEMM u. CÁNARA (1954)]. Gelegentlich findet man einen Ödempatienten, der sich bei

120 mval/l Na noch relativ erträglich befindet. Das ist bei 120 mval/l Na bemerkenswert und wirft die praktisch wichtige Frage auf:

unwichtiges Symptom jedenfalls nicht die Störung selbst ist. Wichtiger dürften die intracellulären Elektrolytveränderungen und ihre Ursachen und die intra extracellulären Gradienten sein. Die Bezeichnung Hyponatriämie ist nur ein Notbehelf, da wir keine bessere Definition geben können. Ebenso vorläufig ist die Kennzeichnung als Mangel und Verdünnungs- oder Verdrängungs-

[MOORE u. Mitarb. (1954) TALAN u. Mitarb. (1956)], und daher die Hyponatriämien auch nach dem Natriumgehalt einzuteilen versucht [LESTER WENTON u. GROSSMAN (1955) DANOWSKI FERGUS u. MATTHE (1955) FERFIZI u. TALAN (1956)].

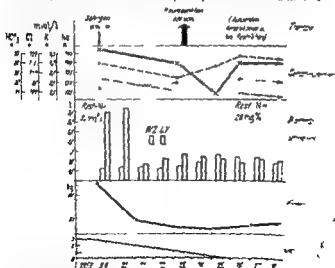


Abb. 2: Darstellung der Hyponatriämie bei Osmotischer Dehydration. Im 1. Teil: Na 120 mval/l, K 4 mval/l, Cl 100 mval/l, H₂O 100 mval/l, im 2. Teil: Na 120 mval/l, K 4 mval/l, Cl 100 mval/l, H₂O 100 mval/l, im 3. Teil: Na 120 mval/l, K 4 mval/l, Cl 100 mval/l, H₂O 100 mval/l, im 4. Teil: Na 120 mval/l, K 4 mval/l, Cl 100 mval/l, H₂O 100 mval/l.

Die Einteilung in *Mangel* und *Verdünnungshyponatriämie* entspricht der klinischen Erfahrung die sich schon bald aufdrängte nachdem SCHROEDER (1949) auf das 'low salt syndrome' bei Ödemkrankheiten aufmerksam machte. Abb. 3 zeigt eine leichte Mangel-Hyponatriämie sicher keine reine Form, aber ein Beispiel dafür was beim Natrium arm ernährten Ödemkranken bei zusätzlichen Salzverlusten vorkommen kann. Hier führte ein

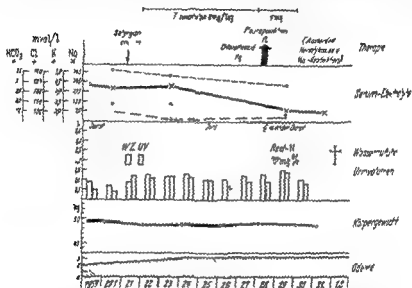


Abb. 3 Terni salt Hyponatriämie bei Therapie des chronischen kardialen Ödems kompl. mit durch Thromboembolie 1. u. 2. H. Bettis 61 Jahre Mitralklappen- & Dekompensation seit 1 Jahr 1 ml Salzgan. Woche. Rhythmusarrhythmie abnehmende Chokollitherapie (zusätzlich 1/4 mg Nitroglyzerin bei hohem Dosis Extrasystole in Begleitunsausschüttung) Am 29. 1. 1/4 Konzentration III des Elektrolyten 19 mval/l & 21 mval/l 1: 63,2 mval/l Wasser 68 Gew. %. Bei der Autopsie waren bis auf einige kleine alte Infarktstellen histologisch ohne Besonderheiten.

starkwirkendes Diureticum zu übergroßer Diurese Ödemausschwemmung und Gewichtsabnahme. Gleichzeitig sank der Natriumspiegel bereits etwas ab. Als dann wegen Atembehinderung noch eine Pleurapunktion vorgenommen wurde kam es unter leichter Wasserretention zu einer Hyponatriämie, die sich bald von selbst wieder ausglich. Wahrscheinliche Ursachen der Hyponatriämie waren hier die große Diurese mit Verlust speziell von Natrium sowie die Punktion. Wie von der Ascitespunktion bekannt ist (WOLFF KOCZOREK u. BUCHROV (1956)) kann dadurch ein vascularer Durst und eine Wasserretention hervor-

gerufen werden so daß bei Natriumrestriktion eine Hyponatriämie auftritt

Abb 3 zeigt eine terminale Hyponatriämie bei einer resistenten Herzinsuffizienz mit Komplikationen. Trotz des Ödem, gleichbleibendes Körpergewicht und Natriumrestriktion Diuretika lassen den Fall der sog Verdünnungs Hyponatriämie zuordnen wenn auch eine Punktion beteiligt mitspielt. Im Gegensatz zum Serum war die Natriumkonzentration in den Erythrocyten nicht erniedrigt, was bei den Ödemkrankheiten überhaupt, sogar leicht erhöht

Die Pathogenese einer chronischen Hyponatriämie

Die Hyponatriämie bei vergrößertem Extracellulärvolumen über eine Minderproduktion von selbst zurückbilden. Diese Normalisierung tritt aber bei den schwerkranken Patienten nicht ein. In amerikanischen Arbeiten — als wichtigste Fallberichte von STOCK MITCHELL u. NURNBERG (1951) ELKINTON u. BILLET (1952) HEDDERY u. SCHIFF (1953), SCHENK (1955) RUBIN u. BRANFMAN (1956) TALBOT u. FERRAZZI u. JACKSON (1956) EDELMAN (1956), WINTROB u. BORN u. HANFMAN (1954) genannt — ist hinreichend bekannt, daß äußere Natriumverluste

und sich manche schweren Hyponatriämien nach einer Diurese oder Punktion wie sie z B MARTINI u. BARRETT (1959) bei Lebereirrhose beobachteten schwächen lassen. Die Abgrenzung der Verdünnungs Hyponatriämie doch dadurch begründet, daß die Bedeutung akuter Natriumverluste zurücktritt und zusätzliche Störungen des Wasserhaushalts und evtl der Elektrolytverteilung hinzukommen.

Bzgl der Natriumverteilung ist im Fall der Abb 3e das Verhältnis zum Serum relativ hohe intraerythrocytare Natriumkonzentration bemerkenswert, die einem abgeflachten intraerythrocytären Natriumgradienten entspricht und als Ausdruck eines Zellstoffwechsels, vielleicht auch einer Steroidwirkung

werden kann. Eine Reihe von behandelten Herzinsuffizienzfällen mit odematöser Hyponatriämie zeigte regelmäßig dieses Verhalten [JAHNMARKER v. BUBVOFF u. RIECKER (1959)] (Abb. 4).

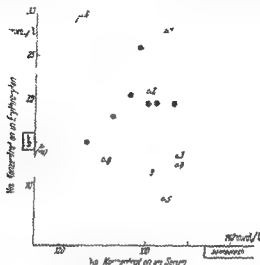


Abb. 4. Natriumkonzentration in den Erythrocyten bei chronischer Hyponatriämie. ● = Fälle von Herzinsuffizienz mit trotz Therapie bestehendem Ödem. Δ = Hyponatriämie bei anderen Krankheiten (Herzinsuffizienz, Lebercirrhose, Niereninsuffizienz, behandelte Lebercirrhose, Ascites nach chirurgischer Therapie). ◆ u. ◆ = Lebercirrhose, Ascites 3 Tage nach Punktion. ⊗ = carcinomatöser Ascites. ⊗ = Lymphogranulomatose. ⊕ = Plasmoexsion. + = behandelter Diabetes mellitus. + = pyelonephritische Schrumpfnieren. Nach JAHNMARKER v. BUBVOFF u. RIECKER (1959).

Dies ist mit den Befunden von TALSO, SPAFFORD, FERENZI u. JACKSON (1956) vereinbar, die bei schwerer Herzinsuffizienz und Lebercirrhose Hyponatriämien beobachteten, bei denen der Natrium- und Wasserbestand (Na^{22} bzw. Antipyrinmethode) unverändert erhöht war.

Die amerikanischen Beobachtungen haben gezeigt, daß bei der Verdünnungshyponatriämie Infusionen und besonders eine hohe Flüssigkeitszufuhr von 3–4 l/Tag eine auslösende Rolle spielen können. Wenn die Diurese gleichzeitig nur 500–600 ml beträgt, ist eine Wasserintoxikation unvermeidlich. Auch den Nachuntersuchern der SCHEMMschen wasserreichen Therapie war aufgefallen, daß die hohe Flüssigkeitszufuhr von Schwerkranken nicht mehr vertragen wurde und zur Wasserretention führte [NEWMAN u. STEWART (1948), FARRE (1956b)]. Die Entstehung ist aber nicht immer so einfach. Der paradox erscheinende Durst läßt daran denken, daß die

Wasserregulation gestört oder kompensatorisch an die erhöhte intracelluläre Natriumkonzentration angepaßt sein konnte. Leider liegen dazu [außer in dem Einzelfall von LEAF u. MAMBY (1952)] noch keine Adiuretinbestimmungen vor. Das Syndrom läßt sich zwar durch Adiuretingaben auslösen (WESTON HANFORD u. MITARB. (1952)) braucht aber spontan nicht auf die gleiche Weise zu entstehen. Die effektive Serumosmolarität kann bei Hyponatriämie annähernd normal sein (TALCO u. MITARB. (1956)). Auch eine Einstellung der Wasserregulation auf eine erniedrigte Serumosmolarität scheint vorzukommen (FARLEY u. SANDERS (1959), ORLOFF WALSER KRYVEDY u. BARTTER (1959)). Schließlich ist zu berücksichtigen, daß die Harnverdünnung durch eine hochgradig gesteigerte Natriumrückresorption bei hohem Glomerulusfiltrat beeinträchtigt wird, weil eine zu geringe Wassermenge den distalen Tubulus erreicht (BERLIER u. MITARB. (1954), ORLOFF WALSER KRYVEDY u. BARTTER (1959)). Damit findet die natriuretische Therapie dieser Zustände ihre Berechtigung. Insgesamt ist die oedematöse Hyponatriämie also gekennzeichnet durch eine relativ erhöhte intracelluläre Natriumkonzentration d. h. einen abgeschwächten intra-extracellulären Natriumgradienten und eine (möglicherweise hiermit zusammenhängende) Wasserretention. In diesem Verhalten findet die Schwere des Grundleidens ihren Ausdruck: die diuretische Therapie ist Voraussetzung, aber nicht die hauptsächliche Ursache des Syndroms.

Dem klinischen Bild beider Hyponatriämieformen sind Schwäche und Apathie (bis zum Koma), Nausea und Erbrechen, Muskelcramps, Lebeschmerz und evtl. paralytischer Ileus, Durst und früher oder später eintretende Oligurie und Azotämie gemeinsam. Wenn akute Natriumverluste wesentlich sind, treten Hypotonie und Kollapstendenz hervor, während die Verdünnungsform beim Schwerekranken mehr schleichend verläuft. Ihr Bild entspricht vor allem dem Grundleiden, wobei die Hyponatriämie Ausdruck der Schwere und Dringlichkeit des Zustandes ist. Die Unterscheidung für den der vorausgegangenen Verlauf besonders wichtig ist (Tab. 3), besitzt für Prognose und Therapie große Bedeutung. Beim echten Natriummangel ist hypertoni-sche Salzzufuhr angezeigt und prompt wirksam; beim Herzkranken also immer unzureichenden Formen wartet man in leichteren Fällen lieber ab, oder gibt nur etwas salzoral. Bei schwereren kollaptischen Fällen wird NaCl 5% vorzuziehen, infundiert, jedoch nicht in der vollen extracellulären Flüssigkeitsmenge. Es genügt, wenn der Natriumspiegel um 5–10 mval/l angehoben wird (LEMPER WILHELM u. COLEMAN (1957)). Bei der nicht durch akute Salzverluste ausgelösten oedematösen Hyponatriämie ist die

Tabelle 3 *Klinische Unterscheidungsmerkmale zwischen Mangel und Verdünnungs Hyponatriämie*

Mangel-Form	Verdünnungs-Form
<i>Vorausgegangener Verlauf</i>	
Na Wasser Verluste vorausgegangen	keine Na Wasser Verluste unmittelbar vorausgegangen
Gewichtsverlust vorausgegangen	kein Gewichtsverlust vorausgegangen
Normale oder reichliche Diurese vorausgegangen	Oligurie vorausgegangen
Gutes Ansprechen auf Diuretika vorausgegangen häufig auch nach Funktionen	Diuretika Resisten. in letzter Zeit vorausgegangen

Gesamtbeurteilung des betreffenden Falles

Auch bei weniger schweren Fällen	Bei schwersten therapieresistenten Fällen
An Komplikationen beginn i. a. nur solche vor die zu bald Wasser Verabsetzen führen.	Oft bei Komplikationen die den Kompensationszustand generell verschlechtern
Das Bild entspricht vor allem einem zusätzlichen Kollapsyndrom	Das Bild entspricht vor allem einer zunehmenden Verschlechterung des Grundleidens und ist von diuret. und von Komplikationen kaum abzugrenzen

Symptome

Relativ akut auftretend	Relativ schleichend auftretend
Leitsymptom Hypotonie Kollaps	Leitsymptom therapieresistentes Ödem
I. a. kein Ödem evtl. Dehydratation	Hypotonie weniger ausgesprochen eventuell Wasserintoxikation
Crampi relativ häufig Durst weniger stark	Hb. Hämatokrit und Serumweiß relativ niedrig Dysproteinämie häufiger
	Durst sehr ausgesprochen

Prognose und Therapieerfolg

NaCl 5% hilft prompt (ist allerdings in leichten Fällen entbehrlich)	Besserung des Kompensationszustandes entscheidend andere Maßnahmen nur unterstützend
	Na Zufuhr in der Regel kontraindiziert (verschlechtert)
Prognose relativ günstig	Prognose ungünstig (Letalität über 50%)

weil der osmotische Kreislauf und diuretisch
 sert werden — und Insuffizienz Ödem und Durst zu
 Vielmehr kommt gerade eine verstärkte natriuretische Therapie
 in Frage (Quecksilberpräparate und Fuphyllin nach Ammonium
 chlorid und ein Diurex mit künstlicher Acidose) womit RUTIN
 u. BRAVMAN (1934) FERRIZI u. TALSO (1937) und ORLOFF u.
 Mitarb. (1959) Erfolge erzielten Heute wird zuerst die Anwendung
 der Glucocorticoide empfohlen die vielleicht als Substitutionsthera-
 pie aufzufassen sind und bei therapieresistenten Ödemfällen wirksam
 sein kann unabhängig davon ob eine Hyponatriämie besteht oder
 nicht Die Wasserzufuhr soll an Diurese und Gewichtserlauf ange-
 paßt und gegebenenfalls auf 1200–1600 ml/Tag beschränkt
 werden [LEITZ (1957) FORSTER (1956)] eine stärkere Wasser-
 einschränkung nutzt nicht (ORLOFF u. Mitarb. (1959)) und
 Wasserdiuretika (Alkohol) haben sich nicht eindeutig bewährt
 Entscheidend für den Verlauf bei ödematöser Hyponatriämie ist
 vielmehr das Grundleiden Es handelt sich stets um schwerste
 Fälle mit ungünstiger Prognose Falls Grundleiden oder Kompli-
 kationen gebessert werden können bildet sich die Hyponatriämie
 auch ohne spezielle Therapie wieder zurück

Hinsichtlich des Kaliummangels können nur einige Fragen ange-
 schnitten werden Schwierigkeiten macht besonders die Diagnose des
 Kaliummangels Wenn ein Patient durch Diurese Diarrhoe usw. Ka-
 liumverluste erlitten hat und eine Hypokaliämie aufweist ist ein pri-
 mares und vorwiegend extracelluläres Defizit anzunehmen welches
 sich verhältnismäßig leicht substituieren läßt Bei schwerer chroni-
 scher Herz- und Leberinsuffizienz muß man aber eine cellulare Ka-
 liumverarmung vermuten auch wenn der Blutspiegel normal ist
 Hier kann man Kalium nur anbieten ob es aufgenommen wird
 hängt vom Zellstoffwechsel d. h. vom Grundleiden ab Solange
 der Zustand schlecht ist werden Kaliumzufügen nicht estimiert wie
 z. B. die Beobachtungen von WORT u. MATTREWS (1954) zeigen
 Bei der Beurteilung des Kaliumspiegels ist die Aciditätslage zu
 berücksichtigen Nach BURFEL u. VILLAVIEJA (1950) u. SCHNEIDER
 (1954) und BURFEL u. SCHNEIDER (1957) sinkt der Kaliumspiegel
 bei Veränderungen der Aciditätslage um 0,4–1,2 mval/l pro
 0,1 pH-Änderung RUTHER u. u. BERKOFF (1959) konnten die
 Kaliumeinwanderung in die Erythrocyten bei Alkalose und
 das umgekehrte Verhalten bei Acidose auch direkt nachweisen
 Eine Alkalose steigert also Kaliumkapazität oder bedarf so daß
 es bei dem relativ kleinen extracellulären Kaliumreservoir leicht

zur Hypokalämie kommen kann (Außerdem nimmt dabei die Kaliumausscheidung zu) Auf der anderen Seite ist bei Acidose bereits eine Normokalämie auf Kaliummangel verdächtig und eine Hypokalämie erfahrungsgemäß klinisch besonders schwer. Die Kaliumzufuhr muß hier mit einer Behandlung der Acidose verbunden werden. Entscheidend ist offenbar der intraextracelluläre Kaliumgradient, der auch das Tempo der Kaliumzufuhr begrenzt und von dem auch die EKG Symptome abhängen. Die Fehlmenge läßt sich bei primärem cellulärem Kaliumverlust auch durch einen Kaliumdefizittest (KOHLS u. HOFERS (1936)) nicht feststellen und auch nicht ohne weiteres substituieren. Es bleibt aber festzuhalten, daß beim Bestehen einer Hypokalämie jedenfalls Kalium vorsichtig angeboten werden soll. Das klinische Bild des Kaliummangels ist wenig charakteristisch, wenn nicht bereits Paresen auftreten. Diagnostisch und für die Behandlung wichtig ist die herabgesetzte Glykosidtoleranz (LOWE u. LEVINE (1934)). Bei unerwarteter Glykosidtoxizität muß immer nach einem Kaliummangel gesucht werden. Auch die sog. Redigitalisierung bei Ödemausschwemmung ist durch erhöhte Digitalisempfindlichkeit bei Kaliummangel bedingt.

Auf Häufigkeit und Bedeutung der Hypokalämie nach der Anwendung von Chlorothiazidpräparaten bei Lebercirrhose wird im Referat von Frau Prof. SHYLOCK eingegangen werden.

Zusammenfassung und abschließende Bemerkungen

Die typische Wirkung der verschiedenen Diuretica auf den Elektrolyt- und Säurebasenhaushalt wurde übersichtsweise besprochen. Stärker kaliumeliminierende Eigenschaften sind dabei unerwünscht. Entsprechend ihrem Diurese Typ können alle starkwirkenden Diuretica zu Elektrolytveränderungen führen. Ein wirksames Diureticum ohne mögliche Nebenwirkungen gibt es bisher nicht. Ebenso ist kein Diureticum für alle Zwecke optimal geeignet, obwohl der Typ der Quecksilberdiuretica, dem auch das Hydrochlorothiazid zuzuordnen ist, für einen besonders großen Anteil der Patienten zweckmäßig ist. Die Gefahr von Elektrolytstörungen ist bei weitaus schweren Ödemfällen zweckmäßiger Auswahl des Diureticums und nicht zu häufiger Anwendung durchaus gering. Die diätetische Natriumrestriktion begünstigt das Auftreten von Elektrolytstörungen, stellt aber selbst die ungefährlichste Maßnahme dar und soll der Anwendung der Diuretica vorangestellt werden. Stärkere Elektrolytstörungen können auftreten, wenn Natrium sehr intensiv retiniert wird. Elektrolytregulation und besonders Nierenfunktion nicht mehr genügend kompensationsfähig sind und wenn disponierende Komplikationen vorliegen. Ein derartiges Zusammenwirken von Einflüssen der diuretischen Therapie und des Grundleidens bei der Entstehung von Elektrolytstörungen wurde anhand der Hyponatriämie Syndrome und des Kaliummangels näher besprochen. Zur Charakterisierung der Verdünnungs Hyponatriämie bei Herzinsuffizienz

wurde berichtet, daß bisher in den Erythrocyten regelmäßig eine um Verhältnis zum Serum erhöhte Natriumkonzentration und eine abgeflachte intra extracelluläre Natriumgradient gefunden wurde.

Die direkte Kreislaufbelastung durch die diuretische Therapie bei Ödemkrankheiten ist nicht anzunehmen. In allen bisherigen Diuretika primär renal angreifend, nicht schädigend, werden die meisten Effekte auf den Kreislauf ausüben können. Die jetzt bei übergrößer Diurese verursachte Dehydratation ist jedoch unvermeidlich, weil dadurch Elektrolytstörungen, Kollaps und Thrombozytose und biologische Gegenregulationen ausgelöst werden können. Es ist etwas präventive und vorsichtige Anwendung der Diuretika zu empfehlen. Kontinuierliche Diuretika sind jedoch, wenn auch bei niedrigen Dosen, geeigneter Mittel an sich, um die

Leistungsfähigkeit der Nieren zu erhalten. Die Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolytstatus ist notwendig. Die Diuretika sind nur als Notbehelf zu gelten, weil sie bei der Anwendung spezifische Nebenwirkungen der Diuretika nie ganz ausschalten lassen. Aus dem gleichen Grunde bedarf auch die Anwendung der Diuretika in der Therapie einer abgewogenen Indikationsstellung. Wenn allgemein gesagt ist, daß die Diuretika nur Salz- und Wasserretention als Gegenindikation gegen die Anwendung der Diuretika

use of diuretics is preferable. Uninterrupted diuretic medication — though possible in itself where suitable drugs are employed in low dosage — is to be

Resume

It is to be noted that

modulations de l'équilibre électrolytique Il n'existe pas encore à l'heure actuelle de diurétiques actifs sans effet secondaire. De même aucun diurétique ne convient de façon parfaite pour toutes les indications quoique

extracellulare aplatit

Il n'existe pas de raison d'admettre que le traitement diurétique des œdèmes entraîne directement une surcharge circulatoire. Le point d'attaque primaire de tous les diurétiques actuels est en effet rénal et ceux-ci peuvent tout au plus exercer l'effet d'une saignée sur la circulation. Une diurèse et une déshydratation brusquement exagérées sont toutefois indésirables, car elles peuvent déclencher un déséquilibre électrolytique, une tendance au collapsus et à des thromboses, ainsi que des contre-régulations biologiques.

Literatur

B I E T M a I D e n t o I D D e n n a A Y U ?

EARLEY L E and CH A SANDERS J Clin Invest III 545 (1939) —
 EDELMAN I S Metabolism 5 500 (1956) — ELKINTON J H Circulation
 14 1077 (1956) — FLEKTON J R H H SQUIRES and L W BLUEMLE
 Circulation 4 58 (1957)

FABRE J Helvet med acta 23 381 (1956a) — FABRE J Pav franc
 etudes clin biol 1 6 4 (1956b) — FERENZI G W and P T TALSO Med
 Clin North Amer 1957 67 — FLEMING P R J F ZILVA R I S BAY
 LISS and J PIRAS Lancet 1959 I 1018 — FORD R V Ann N Y
 Acad Sc 71 397 (1959) — FORD R V J B POCHELLE C A HANDLEY
 J H MOYER and CH L SPIER J Amer Med Ass 166 129 (1958) —
 FRIEDBERG CH K Diseases of the heart 2nd Ed Philadelphia W B
 Saunders 1956 — FRIEDBERG CH K Circulation 16 437 (1957)

GORMSEN J Acta med Scand 148 III (1954)

HEIDORN G H and F R SCHECH Amer J med Sc 299 691
 (1955) — HERRMAN G R M R HEJTMANCIK R V GRAHAM and
 R O MARBURGER Texas J Med 34 639 (1958) — HOLBOTH N K
 THOMSEN P F HAAGENSEN u N PRESNYK Uskr Laeger 190 1585
 (1958) — HOLLANDER W and R W WILKINS Boston Med Quart
 8 89 (1957)

JAFFÉ M O and R R KIERLAND J Amer Med Ass 169 2764
 (1959) — JAHMARKER H M v BUBNOFF u G RIECKER In Vorb (1959)

KUHNS E u K HOFER Schweiz med Wochr 86 783 (1956)

LARAGH J H Ann N Y Acad Sc 71 409 (1958) — LARAGH J H
 H O HEYMANN and F E DEMARTINI J Amer Med Ass 166 145
 1959

use of diuretics is preferable. Uninterrupted diuretic medication — though possible in itself where suitable drugs are employed in low dosage — is to be

Résumé

L'auteur résume l'effet caractéristique de divers diurétiques sur l'équilibre acide base et sur celui des électrolytes. A cet égard une augmentation prononcée de l'excrétion du potassium est fâcheuse. Selon le type de diurèse qu'ils provoquent, tous les diurétiques puissants peuvent entraîner des modifications de l'équilibre électrolytique. Il n'existe pas encore à l'heure actuelle de diurétiques actifs sans effet secondaire. De même aucun diurétique ne convient de façon parfaite pour toutes les indications, quoique

des électrolytes mais constitue quand même la mesure la moins dangereuse et doit précéder le recours aux diurétiques. Il peut apparaître des troubles des électrolytes assez marqués lorsque il y a une rétention considérable de sodium si la régulation des électrolytes et plus particulièrement la fonction rénale sont décompensées, enfin si il existe des complications prédisposantes.

Il n'existe pas de raison d'admettre que le traitement diurétique des œdèmes entraîne directement une surcharge circulatoire. Le point d'attaque primaire de tous les diurétiques actuels est en effet rénal et ceux-ci peuvent tout au plus exercer l'effet d'une saignée sur la circulation. Une diurèse et une déshydratation brusquement exagérées sont toutefois indésirables, car elles peuvent déclencher un déséquilibre électrolytique, une tendance

JAHRMARKER Das Blutvolumen durfte bei der Verdünnungs-Hypo-

und wirksam ist

WISC FL 18

werden

WISC FL 18

WISC FL 18

WISC FL 18

WISC FL 18

WISC FL 18

WISC FL 18

WISC FL 18

WISC FL 18

WISC FL 18

WISC FL 18

$\mathbb{P}^1 \times \mathbb{P}^1 \times \mathbb{P}^1$

zu schwer beeinflussbaren Hypokaliämien kontraindiziert. Diese Hypokaliämie eignet sich daher nicht für eine Dauertherapie mit Chlorothiazid bzw. Hydrochlorothiazid.

JAHNMARKER Ein Anstieg des Harnsaurespiegels auf Werte um

HUNGERLAND Es ist mir aufgefallen, daß bei den Zuständen die Sie als Hyponatriumie beschrieben haben das Blutvolumen nicht bestimmt

JAHNMARKER Das sind zweifellos Fälle von Salz-mangel-hyponatriämie von denen diejenigen mit Verdünnungs-hyponatriämie abgegrenzt werden müssen.

Vppp **D** **E** **m** **i** **m** **Pw** **k** **a** **b** **p** **l** **n** **P** **t**

SCHWIEGL. Man muß sich über die Nebenwirkungen der Diuretica klar werden, denn die Praxis zeigt, daß sie beobachtet werden und gefährliche

¹ Losse u. Martz: Medizinische 1928 796

Andererseits ist bei Patienten, die in der Ausgangslage Natrium stark retinieren wie z. B. Patienten mit Cirrhose oder mit Nephrose, der kaliumuretische Effekt stark. Dies, weil diese Leute Kalium anstatt Natrium ausscheiden.

JAHRMARKER. Ob und wann auch bei der Verdünnung Hyponatriämie Natrium gegeben werden soll ist eine schwierige Frage (Ich beziehe mich auf die Herzpatienten bezweifle aber daß für andere Krankheiten etwas anderes gilt.) Im Notfall d. h. bei schweren Zuständen mit Koma und besonders

pensation und Durst weiter zu und der Natriumspiegel zeigt nur einen geringen und vorübergehenden Anstieg.

Sieht man sich die vereinzelten Erfolgsfälle bei vermehrter Natrium

¹ SCHEMM und CAMARA, 1953, EDELMAN, 1956, FORD, 1958

² SOLOFF und ZATUCHIN, 1949, ELKINTON, SQUIRES und BLUMLE, 1952, UNICCHIO und CALENDI, 1953, SCHEMM und CAMARA, 1953, » »

³ ELKINTON, SQUIRES und BLUMLE, 1952

⁴ STOCK, MUDOK und KURTHERO, 1951

⁵ SCHEMM und CAMARA, 1954

⁶ RUBIN und BRAVEMAN, 1956, ORLOFF, WALSER, KENNEDY und BARTTER, 1959

⁷ CAMARA und SCHEMM, 1955, HEIDORN und SCHEMM, 1955

⁸ WESTON u. MICKEL, 1958

⁹ DANOWSKI, FERGUS und MATZER, 1953, FREEMAN und TALSO, 1957, CINCHE, MORIN und COLONNA, 1957, FRIEDBERG, 1957

it is a group in whom

depletion

with a h

in a pat

diuretic

some for symptoms as a result of sodium depletion. This is not a real problem; it is easy to handle; it is easily recognized. There is also the patient in whom a large quantity of ascitic fluid is removed or repeated taps are performed and in whom significant sodium depletion occurs. There is also the occasional patient who suffers from sodium depletion due to severe diarrhoea, especially if this happens in a very hot climate. These are very obvious problems, but they are not the problems that occur in the type of case that we keep discussing as refractory cases with hyponatraemia.

Now to come to another type of patient with hyponatraemia. Here we have the problem of a patient with heart failure in whom there are many factors that account for the refractoriness of his heart failure. It is very rare that the electrolyte abnormalities are responsible for the refractoriness. The cause for the refractoriness first and foremost may be the progress in of the disease itself and its irreversible quality, which of course we can do nothing about. But very often refractoriness is due to imperfection in the conduct of treatment. There is so much preoccupation with correction of electrolyte abnormalities that we often overlook the fact that these patients are overdigitalized more often than underdigitalized. This applies particularly to patients with regular sinus rhythm in whom the ventricular rate does not serve as a good end point of digitalization. Such patients are refractory usually because they have not been rested enough, because their sodium intake has not been restricted enough, or because of some other factor. Perhaps some complication has not been recognized or has not been treated or cannot be treated; therefore the physician feels he must give digitalis to the point where it is either toxic or produces a therapeutic result. He now pushes the dose in an attempt to get a therapeutic result. He watches the pulse rate which does not come down and no matter how much he gives the pulse rate will not come down to normal because the complication will not permit it to come down. As a result he overdigitalizes the patient who becomes refractory, whereupon the physician says the sodium is low. I must say

so-

ce

ph

but

he

patient needs and that in perfect with respect to sodium restriction. But we find something to correct and he gives hypertonic sodium chloride which is improper and ineffective. In general it is important not to overemphasize many of the electrolyte disturbances that we have mentioned except where there is obvious depletion. The only electrolyte disturbance which I find with any degree of frequency and which has a clinical bearing is potassium depletion. This is partly due to heart failure itself although diuretics may contribute to it. As a rule these do not cause symptoms unless there is an additional factor. Many of these patients have a mild diarrhoea which they will not admit is diarrhoea because there are only two or three small movements a day. They generally take cathartics which contribute to diarrhoea and potassium depletion. They often take ammonium chloride which makes it impossible to eat and replace potassium. In other

Ausmaße annehmen können. Bei der überwiegenden Zahl der Ödemkranken besteht diese Gefahr jedoch nicht, wenn man vernünftig vorgeht, vernünftig heißt, daß man dem Organismus Zeit läßt, die leichten Störungen des

kranken und Lebercirrhosen und das ist ja die überwiegende Zahl ist, dagegen diese Gefahr gering, wenn man die Diuretica nicht zu häufig

dung ist

Darf ich Herrn Losse fragen, ob Sie Ihre Hypertoniepatienten auch kochsalzarm ernährt haben?

LOSSE: Wir haben unsere Hypertoniepatienten im allgemeinen salzarm ernährt. Und zwar enthielt die Kost bei stationärer Behandlung weniger als 1 g NaCl/Tag, bei ambulanten Patienten 3—4 g NaCl/Tag.

CH. H. FRIEDBERG: Dr. JAHRMÄRKER touched on many subjects which require discussion.

JAHRMÄRKE Bei Linksinuffizienz etwa mit paroxysmaler nachtllicher Dyspnoe liegt meist schon eine Salz Wasser Retention vor. Die Indikation zur Anwendung von Diuretica ist zweifellos gegeben.

HEINTZ I would not agree with Dr. FRIEDBERG's last statements. In acute anuria we have to put in a little glucose intravenously at least 100 g in the form of concentrated glucose solution i.e. 15% or more.

CH. K. FRIEDBERG In a patient who cannot take things by mouth I certainly would agree that enough glucose should be given in a concentrated form if possible to spare protein.

REUBI I am afraid you misunderstood me. I did not say you should give sodium chloride to anuric patients but in the case I was talking about it was necessary to correct an inadequate treatment because this patient had received a lot of water and glucose.

CH. K. FRIEDBERG Then I think the water and glucose should be removed but no sodium added.

REUBI How can you remove 3 or 4 litres of water from the patient in the next 12 hours?

CH. K. FRIEDBERG Well as I said the only thing I really think you could do is haemodialysis.

REUBI Yes but even with dialysis you cannot remove that much water.

CH. K. FRIEDBERG Well I do not know that it has to be removed in 12 hours.

REUBI But the effect was that the patient who was in coma awoke from the coma.

CH. K. FRIEDBERG Oh I do not know what the factors were.

REUBI But of course I do not mean that we have to give a lot of salt to every patient with anuria. I completely agree with you but in the particular case to which I was referring I think it was strongly indicated.

SCHWIFER Darf ich fragen ob der Patient am Leben blieb?

REUBI Ja er lebt.

Zwischenrufe Das ist der beste Beweis.

CH. K. FRIEDBERG Did you say that is the best proof? — No I do not say that. Because many patients survive despite improper treatment.

REUBI If such patients are not treated properly only those having no or electrolytic disturbances will survive. All statisticians are in agreement. In our case the prognosis looked very poor.

C. K. F. I.

I

,

-

,

REUBI I do not think it makes much sense to discuss a patient you had no opportunity to examine yourself.

CH. K. FRIEDBERG Yes exactly. Now I do not know all the circumstances in your patient and what the factors were and I certainly did not intend to imply that the treatment was improper in that particular patient.

words there are many other factors correctable \equiv a rule which either

patients with heart failure one does not have to restrict sodium very much
and even with moderate sodium restriction one will succeed in a very

The use of diuretics in heart disease

By

CHARLES K. FRIEDBERG

Diuretics are employed in heart disease primarily to ameliorate the clinical consequences of heart failure. This is the objective of the clinical cardiologist from whose viewpoint I make this presentation. The pharmacologist uses diuretics to increase the elimination of sodium and water. The physiologist has demonstrated an abnormal retention of sodium and water in heart failure and recognizes the effectiveness of diuretics in overcoming this abnormality. He would prefer a more direct attack on the failing heart itself or on the immediate unphysiological consequences of the failing heart such as the deficient arterial blood supply or the rising pressures behind the failing chamber or on the receptors or mechanisms which lead to sodium and water retention but these are all uncertain. The clinician has noted in the patient with heart failure the inability to tolerate salt in contrast with the capacity for handling relatively large quantities of water and has been impressed by the therapeutic effectiveness of restricting sodium intake and the ineffectiveness of restricting water intake when sodium intake is unrestricted. These clinical observations conformed with the physiologist's teaching that water retention and water elimination were generally secondary to similar movements of sodium. But in recent years the progressively greater intrusion of the experimental physiologist, the pharmacologist and the biochemist into the clinic has complicated the simple therapeutic routine of the clinical cardiologist. He has learned that water may be retained in disproportion to salt; that water as well as salt may have to be restricted; that he must quantitate sodium and water restriction to the individual patient; that he must choose from a variety of diuretic agents with different pharmacological actions; and that heart failure itself or the diuretic agents may be responsible for serious disturbances in electrolyte and water metabolism which may interfere with any further effectiveness of the diuretic agents.

But I thought that you drew the conclusion from that patient that if there is hyponatraemia in a patient with anuria the hyponatraemia should be corrected by hypertonic sodium chloride. And with that I would not agree if you make that a general recommendation under those circumstances.

REYER: I do not do that. It depends on the degree of hyponatraemia and overhydration.

CH. H. FRIEDBERG: Possibly then we are in agreement.

MARTINI: Herr JAHRMÄRKER erwähnte unsere Beobachtungen von Hyponatriämiesyndrom bei Kranken mit Lebercirrhose. Bei diesen Patienten bestanden oft Zeichen von Frakkose und Ödem gleichzeitig. Patienten die von vornherein d. h. ohne vorausgehenden Kochsalzentzug weniger als etwa 15 ml im Harn ausscheiden sind besonders gefährdet vor allem durch eine zusätzliche Ascitespunktion. Diese Kranken sind fast immer oligurisch und einige wiesen autopsisch morphologische Nierenveränderungen auf.

Wir haben zwei Kranke mit hyponatriemischem Koma gesehen die nach Zufuhr von hypertotonischer Kochsalzlosung innerhalb weniger Stunden aus dem Koma erwachten. Sie überlebten diesen Zustand noch um etwa 3–4 Wochen. In fast allen diesen Beobachtungen handelte es sich um wirkliche Endzustände.

HOLTMFIER: Wie war der Chloridhaushalt bei diesen Hyponatriämen?

JAHRMÄRKER: In der Regel ist das Chlorid weniger reduziert im Extracellulärraum als das Natrium, das gehört zur Definition des Syndroms und das war auch hier der Fall.

HOLTMFIER: Jedenfalls lag Chlorid tiefer als Natrium?

JAHRMÄRKER: Wenn relativ gesehen weniger tief d. h. nicht so stark erniedrigt wie das Natrium.

MARTINI: Das Kalium steigt ja auch an im Serum bei diesen Patienten.

HOLTMFIER: Dr. Gross hat Untersuchungen mit Ecold erwähnt. Wenn wir Hypertonikern überhaupt Ganglienblocker geben, und es meistens schwere evtl. fixierte Fälle. Diese stehen also auf Grund der Erkrankung häufig bereits am Rand der Kompensation. Wir haben Patienten beobachtet bei denen nach zusätzlicher Gabe von Hydrochlorothiazid zum Ganglienblocker auch in Dosen von 12,5–20 mg über Tage rasch ein Rest- \downarrow Anstieg auftrat und ein urämisches Stadium einsetzte. Wenn man Hydrochlorothiazid wieder absetzte und Salz gab, ging es besser. Da sehe ich evtl. eine gewisse Parallele zu dem was Herr LÖTSE sagte, nämlich daß unter anderem auch die Harnsäure unter Hydrochlorothiazid ansteigt. Ist es nicht möglich den Anstieg der harnpflüchtigen Substanzen bereits gefährdeter Patienten durch Hydrochlorothiazid zu fördern? Es handelt sich natürlich nur um Fälle die bereits am Rande der Kompensation stehen.

REYER: War die Blutdrucksenkung sehr stark bei Ihren Fällen?

HOLTMFIER: Wenn das war nicht einmal sehr beträchtlich. Die Leute waren später ohne Komplikationen allem auf Ganglienblocker eingestellt.

approach to the treatment of heart failure. On the other hand the role of diuretics is exaggerated in many cases of heart failure in which the basic cardiac or extracardiac disease responsible for the failure can be cured or considerably alleviated. I have seen many patients in heart failure who were treated more and more vigorously with diuretics and sodium restriction with unsatisfactory or inadequate improvement but who subsequently experienced very good or excellent control of heart failure when hyperthyroidism was abolished with radio iodine or when the surgeon closed an arteriovenous fistula removed a constricting pericardium or corrected an intracardiac lesion.

Therapy of heart failure may also be concerned with the organs whose deficient blood supply may be responsible directly or indirectly for the retention of sodium and water. The diuretic drugs have been employed for their direct action on the kidney whereby sodium and water excretion are enhanced. That sodium retention may result from a deficient blood supply to some antinatriuretic centre in the brain is speculative. There is no brain lesion which produces natriuresis corresponding to the production of diabetes insipidus by hypophysectomy. The pituitary has been implicated particularly in cases of heart failure in which retention of water at least as it is localized in the extracellular space appears to exceed that of sodium as with cases of dilution hyponatraemia. The continued administration of pitressin tannate in oil intramuscularly in patients with chronic congestive heart failure maintained on low sodium diets and fixed fluid intake led to a prompt reduction in urinary output increased body weight and water retention without sodium retention and to increasing severity of congestive heart failure (1). These observations suggested the possibility that excessive secretion of pituitary antidiuretic hormone may occur at least in some cases or some stages of heart failure and may be concerned in water retention which was not secondary to sodium retention. However there is no quite satisfactory method for measuring the production of antidiuretic hormone or its concentration in extracellular fluid. Although there have been reports of increased antidiuretic material in the urine of some patients with heart failure other studies indicate that oedematous cardiac patients exhibit neither increased sensitivity to nor decreased capacity to inactivate exogenous or endogenous antidiuretic hormone (2). The disproportionate retention of water even when the extracellular fluid in heart failure is hypotonic indicates that some other stimulus to ADH secretion than the classic hypertonicity takes precedence in heart

The clinician is quite pleased with the effectiveness of available diuretics which have relieved symptoms and which have preserved life for many years in the vast majority of patients with heart failure. But he would gladly make a more direct therapeutic attack if the physiologist would fill in the intermediate steps between the onset of heart failure and the occurrence of sodium retention and if such knowledge would lead to greater and more prolonged clinical improvement. Although diuretics are employed in a variety of disease states characterized by oedema, their proper use would be aided by knowledge of whether and how the mechanism of oedema in heart failure differs from that in other diseases as well as by an understanding of the place of diuretics in the total therapy of heart failure.

Fig 1 indicates a sequential outline of some of the major steps in the development of heart failure which may serve as a basis for considering the role of diuretics in relation to other measures in the management of heart failure. Digitalis has long been employed in cardiac failure to improve cardiac function. If this were completely effective the subsequent train of events would be abolished and there would be no need for diuretics.

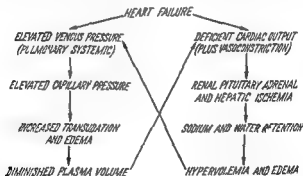


Fig 1

Except in certain cases of heart failure associated with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate digitalis rarely has a striking clinical effect either on symptoms or on the elimination of excessive sodium and water. In cases of heart failure with sinus rhythm the indirect renal action of diuretics is usually far more effective than the direct myocardial action of digitalis. This is stated as a quantitative deficiency of the effect of digitalis and not as a depreciation of the direct as against the indirect

which antagonizes the sodium retaining action of desoxycorticosterone in adrenalectomized rats. Oral doses of 200—600 mg have had mild or moderate diuretic effects in some patients with heart failure and have appeared to potentiate a subsequent mercurial diuretic but the data are insufficient for further comment. If more potent analogues can be synthesized and aldosterone effectively inhibited such drugs might not only serve as desirable therapeutic agents in heart failure but might also disclose whether and to what extent the sodium retention of heart failure is medi-

an incidental effect or an essential factor responsible for the sodium retention in heart failure.

The role of the liver in the sodium water retention of heart failure is unknown. One may consider possible effects of deficient

explain sodium water retention in the early stages.

Attention is now directed to the venous side of the outline of the mechanism of heart failure. Considerable experimental evidence indicates that a rise in venous pressure may stimulate possible volume receptors in the systemic veins which induce sodium and water retention. Such a mechanism could account for sodium water retention only in cases with right heart failure. Possibly similar volume receptors in the pulmonary veins cause sodium retention in left heart failure. Reduction in circulating blood volume and central venous pressure by the use of tourniquets or phlebotomy has been used in the treatment of pulmonary oedema due to acute left ventricular failure but these measures do not increase sodium excretion which is actually diminished by the application of tourniquets. The recumbent position and bandaging of the legs tend to overcome the antinatriuresis of the orthostatic position and have been employed to increase the effectiveness of diuretic agents even though both procedures augment the venous return and the venous pressure in heart failure. It is important to remember in the therapeutics of heart failure that haemodynamic alterations and abnormal distribution and localization of fluid

failure. Note that it is already known that non osmotic stimuli such as pain, analgesics, barbiturates, morphine, acetylcholine and operative procedures stimulate ADH secretion. No practical therapeutic measures for heart failure are based on an effort to inhibit ADH secretion. Alcohol inhibits ADH secretion and its diuretic effect in heart failure has been reported (3, 4), but it has not gained any wide usage for this purpose.

The possible role of the adrenal gland in the sodium and water retention

have been

In view of

of increased

hypersecretion in patients with hepatic cirrhosis and the nephrotic syndrome. The finding of increased amounts of aldosterone in the urine may not accurately reflect increased secretion of aldosterone.

The stimulus to aldosterone secretion in heart failure is uncertain. The hyperaldosteronism may be due to a deficient cardiac output (effective blood volume). Ordinarily aldosterone secretion is stimulated by a reduction in plasma or extracellular volume or a reduction in body sodium (7, 8). The excessive secretion of aldosterone in heart failure despite increased plasma and extracellular fluid volume and total body sodium represents a paradox similar to the continued secretion of ADH in heart failure despite hyponatraemia.

There is a search for compounds which may promote sodium and water excretion by inhibiting the secretion of aldosterone. The amphenones are a group of compounds with such an action and their administration has led to a considerable diuresis of sodium and water in a patient with a metastasizing carcinoma of the adrenal gland (9). Their clinical use at present is unwarranted because of toxic actions. Certain synthetic steroidal, lactone compounds, appear to antagonize the action of aldosterone on the renal tubules, presumably by competing with and displacing aldosterone from its tubular receptor sites. The propionic acid alpha lactone, SC 5233 was found to induce a mild diuresis in patients with congestive heart failure (10). We are at present studying another propionic acid lactone (spiro lactone), SC 9420,

Table 1 *Possible diuretic actions*

<i>Sodium</i>	
Glomeruli —	filtration increased
<i>Tubules</i>	
proximal —	reabsorption impaired
distal —	reabsorption impaired
diffuse —	H ⁺ exchange inhibited
Adrenal —	aldosterone inhibited
<i>Water</i>	
Glomeruli —	filtration increased
<i>Tubules</i>	
Sodium reabsorption impaired	
Volume flow to diluting segment increased	
Pituitary —	ADH secretion inhibited

Diuretics which could increase glomerular filtration directly or by increased blood flow would be especially useful particularly in the severe and advanced stages of heart failure which are refractory to available diuretic therapy. Aminophylline in doses of 0.5 g intravenously has been employed for this effect but its action on glomerular filtration is too small or too transient to

be able to restore the effectiveness of mercurial diuretics not

The most effective diuretics in heart failure the organomercurials and the chlorothiazide compounds act by impairment of tubular reabsorption of sodium and chloride with secondary reduction in the reabsorption of water (14 15 16). The exact sites and mechanisms of action of these two important groups of diuretics are uncertain. Evidence that the sites and modes of action may be different indicates not only the possible value of combining both diuretics in the treatment of some patients with heart failure but also the possible advantage of one or the other in different cases of heart failure or in different stages or circumstances of the disease in which the renal site or mechanism of abnormal renal retention of sodium and water may vary. Experimental and clinical observations have actually demonstrated that chlorothiazide and hydrochlorothiazide may add to the

are important in determining clinical manifestations, and that the latter are not merely a consequence of excessive sodium retention. Ganglion blocking agents have been employed with some success in the treatment of acute pulmonary oedema, presumably by reducing venoconstriction and the venous return. There is no evidence that they effect improvement by increasing sodium and water excretion.

Diuretic drugs and their action in heart failure

The physician may avail himself of a wide variety of diuretic agents, but those most commonly employed in the treatment of heart failure fall into the following categories

- (1) The organomercurials,
- (2) Chlorothiazide and hydrochlorothiazide,
- (3) The carbonic anhydrase inhibitors,
- (4) The xanthines and uracils,
- (5) The osmotic diuretics (non electrolytes)

The acid forming salts, notably ammonium chloride, have been extensively used to potentiate the diuretic effect of the parenterally administered mercurial diuretics. Carbonic anhydrase inhibitors and the ion exchange resins have also been similarly employed for their tendency to produce hyperchloraemic acidosis and thus increase the effectiveness of the mercurial diuretics. The restoration of mercurial responsiveness by corticosteroids, such as prednisone, in oedematous cardiac patients previously refractory to these diuretics has been reported by several observers (11, 12) and denied by others (13), but the observations are not well controlled.

The ideal utilization of diuretics might require exact knowledge of all the sites and mechanisms for renal reabsorption of sodium and water, the sites and mechanisms of action of each diuretic and the sites and mechanisms of abnormal sodium and water excretion in the individual patient with heart failure at each stage of his disease. Although such knowledge is constantly increasing, it is far from adequate to permit fine tailoring of the choice of diuretic or diuretics to the individual patient. The following sites and mechanisms may be considered as the basis for increased excretion of sodium and water by diuretic drugs (Table 1). Although as a rule the excretion of excessive water may be accomplished by the increased excretion of sodium, occasionally excessive water retention requires therapeutic measures independent of an effect on sodium.

diuretics is secondary to their inhibition of the tubular reabsorption of sodium

The xanthine diuretics as well as the related aminouracils aminometradine (Mictine) and aminoisometradine (Rolicton) also produce a diuresis which is predominantly natriuretic and chloruretic (20). However they are of much lower potency than the organomercurials or the chlorothiazides in clinically tolerable dosage. Except for the transient increase of glomerular filtration induced by the intravenous administration of aminophyllin the essential diuretic action of the xanthines and of the aminouracils is probably an inhibition of the tubular reabsorption of sodium and chloride (21).

The carbonic anhydrase inhibitors as exemplified by acetazolamide (Diamox) are diuretic when administered orally or intra-

increase the excretion of chlorides but considerably augment potassium and bicarbonate excretion (24). Refractoriness develops within a day or two after repeated administration because of depletion of body stores of bicarbonate with the development of metabolic acidosis.

The chlorothiazide diuretics likewise inhibit carbonic anhydrase

and chloruresis although there is also a moderate increase in potassium and bicarbonate excretion (15, 25, 26). Studies of electrolyte excretion when chlorothiazide is given after maximal renal responses to mercurial diuretics or carbonic anhydrase inhibitors suggest that chlorothiazide may have a common site or mechanism of action with the mercurials as regards sodium and chloride excretion and a common mechanism with the carbonic anhydrase inhibitors with respect to increased bicarbonate and potassium as well as sodium excretion but that it may have still a third mechanism for increasing the excretion of sodium and chloride.

The baneful effects of heart failure appear to be due to excessive and abnormal distribution of water rather than to the excess of sodium as such. As a rule however elimination of excessive sodium by restricting intake and promoting natriuresis serves

in the presence of hypochloraemic alkalosis and that their action unlike that of the organomercurials, is not potentiated by ammonium chloride. Whether the apparently additive diuretic effects of these two groups of agents or the apparent effectiveness of one when the other has been ineffective is entirely due to different mechanisms of tubular action is uncertain because of the great variability in the clinical and presumably physiological state of different patients with heart failure and even in the same patient at different times.

Although observations relative to the tubular site of action of mercurial diuretics have been variously interpreted in favour of the proximal or the distal tubule, recent studies with the 'stop-flow' technique indicate that the proximal tubule is the major site of mercurial inhibition of the tubular reabsorption of sodium (16). In view of the evidence that mercurial diuretics and chlorothiazide are additive with respect to their natriuretic and chloruretic effects when each is given in maximal dosage (17), and in view of their different effects on free water clearance (18), it may be concluded that the chlorothiazides act on the distal tubule if the mercurials act on the proximal or that they act at both sites. In the absence of agreement on these points, the decision to use the mercurial diuretics or the chlorothiazides or the combination in clinical practice remains empirical.

There is uncertainty also as to whether the primary action of these diuretics is on the chloride or the sodium ion. This may be of some practical importance because of the following observations relative to the action and effectiveness of mercurial diuretics. Mercurial diuresis commonly results in greater chloride than sodium excretion, and with repeated diuresis hypochloraemic alkalosis is

per liter

mercurial

with oedema refractory or inadequately responsive to mercurial diuretics, the administration of ammonium chloride and the production of hyperchloraemic acidosis restore responsiveness to the mercurial diuretics or enhance their potency. Furthermore in refractory cases the overall diuretic response to a mercurial diuretic often depends on adequate concentration of chloride in the urine regardless of the sodium concentration. Despite these observations there is an increasing trend to the view that tubular sodium transport is the active process and that chloride is secondarily passively reabsorbed (16, 19), and accordingly that increased chloride excretion with mercurial and other

1 cm³ (40 mg) of meralluride (28) By similar curves the comparative potency of a variety of diuretics has been determined (29) These potencies as determined by dosage response curves are in many instances unacceptable as guides to therapy in clinical practice Thus aminoisometradine (Robecton), which is of such minor clinical value that I do not use it at all in my practice since I first investigated its therapeutic action is given a potency of 0.7 compared to meralluride with a potency of 1.0 and to chlorothiazide 0.8 and mercaptomerin 0.7 In my experience I found aminoisometradine not to be compared with any effective dose of the latter three agents nor could I find any significant difference in clinical effect between mercaptomerin or meralluride in identical doses despite the considerable difference in assigned potency A major factor in clinical effectiveness not disclosed by dosage response curves is the effectiveness of repeated dosage over a prolonged period of time

Reports of studies of diuretics in patients with congestive heart failure frequently state the clinical diagnosis of the aetiological type of heart disease but the importance of these aetiological types and other clinical characteristics of the patients under treatment in determining the effectiveness of diuretic therapy has been insufficiently studied The response to diuretic therapy in 1,000 personal cases of heart failure classified according to aetiology is indicated in Table 2

Table 2 *Response to diuretics in 1 000 cases of heart failure according to aetiology*

Type of heart disease	Poor No of cases	Wight No of cases	Good No of cases	Excellent No of cases	Total No of cases
Coronary (ischaemic)					
with hypertension	38	22	54	160	274
without hypertension	53	30	40	175	298
Hypertensive	20	5	18	0	43
Rheumatic	60	33	36	135	264
Cor pulmonale	33	4	9	2	48
Syphilitic	4	0	3	1	8
Congenital	5	2	4	1	12
Bacterial endocarditis	18	3	3	0	24
Hyperthyroid	5	2	8	0	15
Other causes	4	2	8	0	14
Totals	240	103	183	474	1 000

Response to therapy was evaluated in terms of clinical improvement as well as by rapid weight loss and increase in

adequately to eliminate excessive water as well. A direct approach to water balance is usually unnecessary and ineffective and normal water intakes up to 3 or even 4 litres daily are properly excreted when sodium balance is controlled. In the advanced and refractory stages of heart failure or when heart failure is complicated by certain additional stresses even moderate water intakes cannot be properly excreted and water retention in extracellular fluid may exceed that of sodium. It is then that the physician would desire a diuretic with primary or predominant effect on water excretion.

The sites and mechanisms responsible for abnormal water retention in such cases of heart failure are uncertain. Diminished glomerular and excessive proximal tubular reabsorption of sodium are apparent mechanisms leading to abnormal water retention and these abnormalities can be corrected by the same diuretics which have been listed to promote sodium excretion. A diminution of the volume of tubular fluid reaching the diluting segment of the ascending limb of the loop of HENLE and distal convoluted tubule and deficient freeing of water by impaired reabsorption of sodium ion in these areas would reduce the excretion of free water. Non electrolyte substances such as urea and mannitol which are only partially or negligibly reabsorbed by the tubules prevent the tubular reabsorption of water in proportion to their concentration in the glomerular filtrate. Large doses must be given 20—30 g of urea orally two to five times daily in fruit juices or other fluids or 50—400 g of mannitol in 25% solution intravenously daily. Mannitol administration has been complicated by the occurrence of pulmonary oedema even when combined with a mercurial diuretic (27).

Evaluation of diuretics

The choice of a diuretic in clinical practice is based largely on potency provided the incidence of unpleasant side actions or toxicity is minimal. The pharmacologist determines relative potency of diuretics on the basis of comparative dosage response curves with sodium and water intakes constant. The possibility of differences in response of the experimental animal and the human and between the normal human and the patient in heart failure must be considered. In a comparative study of dichlorophenamine, a carbonic anhydrase inhibitor and meralluride (Mercurhydrin) the dosage response curves were regarded as significant and as indicating that dichlorophenamide had a potency of 0.5 if the potency of meralluride is taken as 1.0 or that 100 mg of dichlorophenamide was equal in potency to an injection of

with diuretics on ambulant patients with heart failure are much more likely to indicate effectiveness of the diuretic than studies of bed patients in heart failure. This applies particularly to reported studies with mildly potent diuretics such as the carbonic anhydrase inhibitors, the aminouracils and oral organomercurials whose purported clinical effectiveness is based on observations of ambulant patients seen in outpatient clinics or physicians' offices. Although many of such patients were reported to have required regular injections of mercurial diuretics at weekly intervals or oftener, a supposed indication of the severity of the heart failure. I have found that many or even the majority of a large group of such patients are given mercurial injections in a routine manner without critical study of their need. In such cases it has been possible to discontinue the mercurial diuretics without significant alteration of their clinical state. In others more careful instruction as to sodium restriction in the diet has sufficed to maintain the same degree of control of heart failure as was previously attained with the mercurial injections. It is probable that some of the benefits attributed to the less potent diuretics are actually due to dietary control of sodium instituted when the study of the diuretic is begun.

Table 4 *Response to diuretics in heart failure*

	Previously untreated No. of cases	Previously controlled No. of cases	Uncon- trolled or refractory No. of cases
Poor	0	0	240
Slight	0	0	103
Good	10	61	112
Excellent	38	319	117
Total	48	380	572

Some studies have distinguished between groups of patients with heart failure who had received no treatment prior to the study, those who had received treatment with successful clinical control, and those who appeared refractory to previous treatment. The data in Table 4 show the importance of distinguishing such groups of cases. All previously untreated cases in this series experienced an excellent or a good response. But many such patients recover spontaneously when the factor which precipitated the heart failure is controlled or subsides, and many others respond to digitalis and sodium restriction without the use of diuretics. Previously controlled patients likewise respond readily, but many in this group were found to require less vigorous or less frequent

urinary output and in many cases by degree of natriuresis which agreed almost uniformly with the other criteria. Cases with atrial fibrillation and rapid ventricular rate in which digitalis played a major obvious rôle in clinical improvement are not included. Excellent results were obtained in the majority of cases of coronary (ischaemic) heart disease and rheumatic heart disease with no remarkable difference whether or not hypertension was present in the former category. The substantial number of patients in whom a poor or only slight response was obtained in both of these large categories despite the most efficient use of the most effective diuretic agents indicates that other clinical factors besides aetiology are decisive in determining the diuretic response. The relatively small category termed hypertensive includes young individuals in whom it was very unlikely that coronary (ischaemic) heart disease was an important factor and usually denoted accelerated (malignant) hypertension frequently with some impairment of renal function. The diuretic response was usually poor. It will also be noted that the response of patients with heart failure secondary to bacterial endocarditis was also generally poor. In cases of heart failure with cor pulmonale the diuretic response was often poor until infection and bronchial obstruction were alleviated. Frequently in all categories a good diuretic response and significant clinical improvement are not obtained until associated or complicating factors are corrected or abolished. Thus, a diuretic may appear ineffective at the time of the complication and produce an excellent result shortly after the complication is gone.

Table 3 *Comparative response to diuretics of ambulant and bed patients*

Type of case	Poor No of cases	Slight No of cases	Good No of cases	Excellent No of cases	Total No of cases
Ambulant	13	82	163	454	702
Bed patient (hospital or home)	227	21	30	20	298
	240	103	183	474	1 000

A comparison of the diuretic response of ambulant and bed patients discloses the importance of the clinical state on the effectiveness of diuretics (Table 3). The ambulant patients were those who came to my office for consultation, the bed patients were likewise seen in consultation but were too ill to come to my office. The nature of the clinical state is usually such that studies

diuretics are used almost exclusively in the vast majority of cases of heart failure. Furthermore the diuretics used for heart failure are essentially identical with those used in other diseases characterized by abnormal sodium and water retention and oedema. Mercurial diuretics administered by injection remain the mainstay of diuretic therapy in my practice with the chlorothiazide drugs employed in a supplementary rôle. This is based on the experience that if a diuretic is necessary at all it is best to use the most potent diuretic, provided of course that it is relatively free of toxicity or side actions. It is less efficient to use mild diuretics for milder degrees of heart failure and to reserve the mercurials only when heart failure is very severe or refractory to other diuretics. With rare exceptions the mercurials administered by injection remain the most effective diuretics available. The need for injection remains the major disadvantage of these agents and the most efficient of the oral mercurial diuretics chloromerodrin (Neohydrin) is not a satisfactory substitute. Although in my experience the chlorothiazide drugs do not have quite the diuretic effectiveness of the injected organomercurials in some patients, their effectiveness by mouth is a sufficient advantage, under many circumstances, to make them desirable for long term treatment and for treatment between injections of mercurial diuretics. When so used they have sometimes undoubtedly effected more complete dehydration of excessive fluid than seemed possible with the mercurial injections alone. This may be due to two factors. The intervals between mercurial injections are generally long enough to permit some reaccumulation of fluid in many cases. This is prevented by daily or almost daily administration of the chlorothiazide compounds. I have been able to accomplish the same effect by increasing the frequency of mercurial injections. Secondly, mercurials tend to lose their efficacy with chloride depletion whereas this has not been apparent with the chlorothiazides. But this disadvantage of the mercurials is readily overcome by the judicious administration of ammonium chloride. Nevertheless there are many patients who need not be seen by the physician as often as mercurial injections would be required to maintain maximal clinical improvement. For these the chlorothiazide compounds have proved extremely valuable, but I have only occasionally found them to obviate completely the need for mercurials.

Chlorothiazide is most commonly given in doses of 500 mg once or twice daily, hydrochlorothiazide in doses of 50 mg once or twice daily. The emphasis on the greater potency of the latter,

diuretic therapy than they had been receiving. In many such patients continued control of heart failure with a new diuretic may have no relation to the tested diuretic. Even in the group of patients previously regarded as refractory an excellent result was obtained in somewhat more than 20% and a good result in another 20%. Although in some cases this was accomplished by a more effective use of mercurial diuretics in combination with adjuncts in most the improvement was due to the removal of complicating factors which interfered with a diuretic response or to a more careful control of the dietary intake of sodium.

Table 5 *Diuretic response according to manifestations of left and right heart failure*

	Poor No of cases	Slight No of cases	Good No of cases	Excellent No of cases	Total No of cases
<i>I Left heart failure</i>					
A Dyspnoea nocturnal dyspnoea	0	0	7	31	38
B Dyspnoea rales	4	8	45	199	256
C Orthopnoea hydro thorax	6	7	24	12	49
<i>II Right heart failure</i>					
A Oedema hepato megaly	91	40	20	230	456
B Tricuspid regurgita tion	32	22	7	11	63
C Ascites	108	26	3	0	139

The diuretic response among these 1,000 patients with heart failure was also correlated with clinical manifestations of left and right heart failure (Table 5). A striking number of clinical successes with diuretics is found among patients with pure left heart failure: among patients without hepatic enlargement or gross fluid retention as indicated by oedema. The incidence of successful diuresis is quite low in patients with frank tricuspid regurgitation; especially when associated with ascites. These patients form a special group in that consultation was generally sought because they had already been found to be refractory to treatment. The presence of ascites does not necessarily denote a poor therapeutic response to diuretics as is indicated by these data.

The practical use and choice of diuretics

Much as physicians would like to choose specific diuretics for specific physiological and clinical disturbances, only one or two

manifestations are caused by heart failure. It has been reported that the chlorothiazides may be effective in patients who do not show a diuretic response to mercurial diuretics. I have never seen such an occurrence provided that the mercurial was given after a preparatory course of ammonium chloride. However, I have frequently seen patients in whom the chlorothiazides evoked an inadequate diuresis and permitted the resurgence of previously controlled heart failure which was then rapidly controlled by the injection of a mercurial diuretic. Examples are shown in the following two cases:

control followed an intramuscular injection of 2 cm³ of mercaptomerin

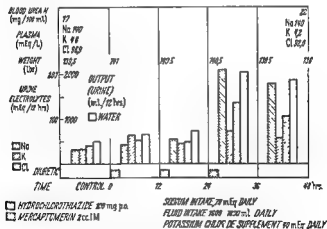


Fig 2 Effect of hydrochlorothiazide and mercaptomerin in sequence

ii) In the second case which concerns a 62 year old man with mitral stenosis whose dyspnoea was controlled and whose attacks of pulmonary oedema were prevented by digitalis at on 25 meq sodium intake daily and mercurial injections every three or four weeks an increase of sodium intake to 70 milliequivalents daily resulted in recurrence of symptoms which could be promptly alleviated or prevented by more frequent mercurial injections

mg for mg is of no practical importance to the physician or patient unless the cost of a 50 mg tablet of hydrochlorothiazide is substantially less than the cost of a 500 mg tablet of chlorothiazide. When the use of these drugs is prolonged I often omit the diuretic two days each week or prescribe it only on alternate days. Tolerance does not appear to develop when the patient becomes refractory it is usually due to some other cause. As with the mercurials hypokalaemia and less frequently hypochloraemic alkalosis may develop after continued use of the chlorothiazides. This may be corrected by withholding the drug for a few days provided the food intake is normal. Partly because of its greater effect in promoting potassium excretion and partly because of its more frequent and prolonged use chlorothiazide more often than mercurial diuretics is accompanied by potassium depletion. This is especially likely to occur in patients with anorexia or diarrhoea and those receiving corticosteroid therapy at the same time. The concurrent administration of fruit juices and potassium salts is desirable but these often lead to diarrhoea which more than negates the advantage of these substances. Potassium chloride may then have to be administered intravenously. I have been unable to substantiate the claim that hydrochlorothiazide produces a significantly smaller loss of potassium than chlorothiazide. The development of hyperuricaemia has frequently been noted and this is asymptomatic as a rule. However I have seen two patients in whom both chlorothiazide and hydrochlorothiazide regularly produced attacks of gout until the patients refused any further experimental observations. In one of them meralluride occasionally induced gout. Azotaemia has occasionally occurred or increased significantly with the use of the chlorothiazides but only as a rule where there was reason to suspect some underlying renal impairment. The incidence of arrhythmias due to digitalis toxicity has appeared to increase notably as a result of chronic chlorothiazide therapy without adequate correction of potassium depletion.

Reported studies leave some doubt as to the relative efficacy of the injected mercurial diuretics and the chlorothiazide compounds. There are many cases of heart failure in which the chlorothiazide compounds are no substitute for the mercurials especially when treatment is initiated. When used to determine whether heart failure or bronchopulmonary disease is responsible for dyspnoea cough and rales at the bases of the lungs chlorothiazide frequently fails to induce the dramatic rapid diuresis and clinical improvement effected by a mercurial injection when the

compounds have also been effective although less rapidly and less consistently. Whether or not in such cases there is a measurable amount of excessive extracellular or intravascular fluid in the thorax or elsewhere the modest diuresis and weight loss effected by sodium restriction and mercurial diuretics almost always affords rapid relief as seen in the following case.

This concerned a 45 year old woman with mitral regurgitation with a six weeks history of paroxysmal nocturnal dyspnoea and orthopnoea who had not responded to digitalis therapy and was regarded as having psycho

Diuretics in intractable heart failure

When heart failure appears intractable physicians commonly make desperate efforts to obtain more effective diuretics than those they have been using. They often resort to new and less effective ones than the mercurials to which the patient appears refractory. In many cases the difficulty is due to an error in the diagnosis of heart failure or to failure to recognize that the unmitigated symptoms and signs are due to some associated disease or complication such as pulmonary embolism, bronchopneumonia, myocardial infarction, overdigitalization, ammonium chloride acidosis or internal bleeding from anticoagulants. Sometimes the proper approach to therapy is not more vigorous diuresis but the elimination of some remediable factor responsible for the heart failure or correction of the basic aetiological disease. Perhaps the single most common effective therapy in supposed cases of unresponsive heart failure is a stricter reduction in sodium intake or stricter enforcement of the prescribed sodium restriction. In patients with heart failure, sinus rhythm and tachycardia it is common to force digitalis therapy to toxicity in an effort to slow the heart rate and control symptoms. Overdigitalization is often responsible for unresponsiveness to mercurial diuretics. Diuretics may be ineffective until pleural and abdominal effusions are tapped or until recurrent pulmonary embolism is controlled by anticoagulant therapy or inferior vena caval ligation.

When all other factors have been controlled attention may be directed to the diuretic therapy as such. The addition of the chlorothiazide drugs to the mercurials may result in more effective

On the other hand hydrochlorothiazide produced only a moderate diuresis without substantial weight loss and without control of the increasing respiratory distress which was rapidly alleviated by mercaptopotassium intramuscularly.

Many patients who take the chlorothiazides regularly have frequently cheated with respect to their allotted, restricted sodium intake believing they could depend on extra doses of chlorothiazide as the diabetic increases his insulin dose with excessive carbohydrate intake. This procedure has been unfortunate in that the chlorothiazide did not prevent or eliminate the water retained, which on the other hand was easily eliminated by a mercurial injection. Nevertheless despite occasional exceptions, chlorothiazide and hydrochlorothiazide are effective and very useful diuretics and in many patients can probably completely replace the mercurial diuretics which must be administered by injection.

Among the indications for diuretic therapy, pure left sided heart failure without physical signs of congestion in the lungs is a condition which appears to be inadequately treated. I am referring particularly to patients who are able to carry on their occupation during the day but suffer from orthopnoea or attacks of distressing

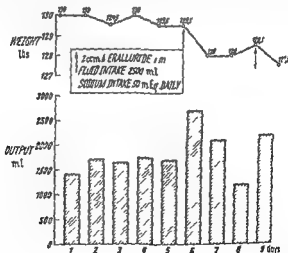


Fig 3 Effect of diuretics in left heart failure (paroxysmal nocturnal dyspnea)

I prefer the injection of mercurial drugs, but the chlorothiazide

improved diuresis and a weight loss of 2 lbs (Fig. 4). There was no further

induced corresponding diuresis with a progressive weight loss of 12 pounds between the fifth and the tenth day and a good clinical response.

Electrolyte and water disturbances

Hypochloraemic alkalosis, hypokalaemia, hyponatraemia and hyperchloraemic acidosis occur during the course of heart failure and have important implications with respect to the use of diuretics (31). They occur as a rule with severe advanced heart failure. Hypochloraemic alkalosis is usually readily corrected by the careful administration of ammonium chloride and the temporary discontinuance of chloruretic diuretics. Drugs and other factors which may have produced anorexia or vomiting and interfered with normal replacement of excreted chlorides should be eliminated. Potassium depletion is probably the electrolyte disturbance most commonly overlooked in heart failure. This is due in part to its existence even when the plasma potassium is normal. Almost all effective diuretics lead to increased potassium loss, especially the carbonic anhydrase inhibitors and to a lesser extent the chlorothiazide compounds. Anorexia and nausea are frequently responsible for failure of replacement of urinary potassium losses, and an additional potassium loss results from excessive catharsis or from continued low grade and therefore overlooked diarrhoea which is often due to drugs such as excessive digitalis, to potassium salts and to oral antibiotics or to excessive intake of fruit juices. The simultaneous administration of corticosteroids may contribute to potassium depletion. Potassium depletion may have to be corrected by the intravenous administration of potassium chloride when anorexia and diarrhoea are present. From the point of view

diuresis. The intravenous administration of 0.5 g of aminophylline an hour or two after the mercurial injection may be helpful. But the most effective measure is the use of ammonium chloride and Diamox to produce a hyperchloraemic acidosis prior to mercurial injections as described by RUBIN and BRAVERMAN (30). It is important to withhold the injection of the mercurials until the concentration of chloride in the urine exceeds 40 milliequivalents per liter. The Diamox is discontinued before the mercurial is given and the ammonium chloride and daily injections of the mercurial are continued so long as there is a brisk diuretic response. The gastro intestinal disturbances associated with ammonium chloride administration and the uncertainty of absorption are well known. At the suggestion of Dr. RUBIN I have used lysine monohydrochloride which has provided adequate chloride levels without discomfort to the patient. The following cases indicate the use of the method of ammonium chloride, Diamox and mercurial diuretic in patients who had been unresponsive to mercurial diuretics alone or in combination with uncontrolled three day courses of ammonium chloride.

A 45 year old man with idiopathic hypertrophy of the heart and heart failure was suffering from progressive and intractable dyspnoea especially at night. At first chlorothiazide was added to the mercurial with a slightly

MEDICATION	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
BLOOD UREA N (mg/100ml)	18					23					37			46
PLASMA (mEq/L)														
Na	79					123					122			124
K	67					62								64
Cl	46					89					72			84
pH	7.42										7.28			7.34
URIC ACID (mg/L)	22	39	32	22	39	39	22	39	36	46	75	72	122	128
OUTPUT (URIC ACID) (ml/24 hrs)	760	850	920	860	1790	1070	1050	960	1000	1030	1170	1130	1120	1200
WEIGHT (lbs)	132	137	139	137	132	132	133	139	137	135	146	145	149	153
DAY	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20

- 1 MERCAPTURIN 100 mg
 2 AMMONIUM CHLORIDE 3gm bid
 3 ACETAZOLAMIDE 500mg po bid
 4 CHLOROTHIAZIDE 500 mg po bid

5 NO ASIDE INJECTION, 15ml L
 6 1000mg INTRATE 10 + 10g daily
 7 1000mg INTRATE 10 + 10g daily

Fig 4 Effect of ammonium chloride and acetazolamide on mercurial diuretic

— — — — —

1

1

1

1

1

1

1

the use as compared with the oral administration of the former have not been substantiated thus far in my experience

Q

intravenously administered are used almost exclusively to potentiate the effect of the injected mercurial diuretics. Drugs which are reported to inhibit the action of aldosterone such as the spiroactones are capable of

of this discussion of the use of diuretics, the recognition and correction of potassium depletion is important because such depletion is often responsible for deterioration of the patients

diuretics, or to administer diuretics and digitalis with excessive vigour in a fruitless effort to obtain clinical improvement. Hyperchloraemic acidosis is usually due to prolonged and excessive ammonium chloride therapy, sometimes in combination with acetazoleamide and cation exchange resins. The resultant clinical picture is sometimes misinterpreted as refractory heart failure.

Hyponatraemia is common in severe, advanced heart failure. It has been frequently held responsible for the intractability of heart failure and has been attributed to sodium depletion caused by excessive diuretic therapy. Sodium depletion is responsible for a small minority of the cases of hyponatraemia; when present it is the result of one or more of the following: profuse diuresis at frequent intervals combined with restricted sodium intake; repeated thoracenteses or paracenteses of large quantities of ascitic fluid; diarrhoea or extreme sweating in a hot climate or combinations of these. Removal of the cause and the cautious administration of hypertonic sodium chloride are indicated in such cases. But in most cases of hyponatraemia diuretics have been ineffective; there is no apparent reason for excessive sodium loss and the hyponatraemia is apparently due to dilution by abnormal water retention in patients with greatly restricted sodium intake but with water intake ad libitum. In such patients water excretion is greatly impaired. Hypertonic sodium chloride may, with

less gain previously described. If these measures are ineffective, urea in doses of 50–100 g in a 25% solution may be given orally several times daily. The use of intravenous mannitol in 20% solution has also been tried (27).

Summary

Résumé

L'utilisation des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque doit être

basée sur les principes suivants :

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

par voie veineuse / s'emploient presque uniquement pour augmenter

8.

9.

10.

11.

12.

13.

Bibliography

- 1 HANSEN J B B GOLUBOFF J GROSSMAN R F WESTON and L LEITER *Circulation* 13: 24 (1956)
- 2 WHITE A C G RUBIN and L LEITER *J Clin Invest* 30: 108 (1951)

Résumé

L'utilisation des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque doit être

Les diurétiques mercuriels administrés par voie parentérale sont les

et les diurétiques osmotiques sont les plus efficaces pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

thiazide sont semblables dans leur action et leurs effets bien que l'activité

par voie veineuse s'emploient presque uniquement pour augmenter

L'emploi des diurétiques pour le traitement de l'insuffisance cardiaque rebelle fait l'objet d'une discussion et l'on cite divers exemples.

Bibliography

- 1 HANSEN I B B GOLUBOFF J CROSSMAN R F WESTON and L LEITER *Circulation* 17 247 (1957)
- 2 WHITE A C G REBIN and L LEITER *J Clin Invest* 30 1287 (1951)

HOLLANDER I do not know whether the explanation that was just

natruiumarm ernahrt worden sind wenn also die endogene Aldosteron Produktion bereits angestiegen ist. Dies wurde doch sehr für einen antagonistischen Effekt zum Aldosteron sprechen und nicht für eine unspezifische Wirkung.

HOLLANDER Our initial studies with spiro-lactones were in hypertensive subjects without heart failure. When we found that the compounds produced

diuretic response to the spiro-lactones while receiving a moderately high sodium intake.

WEWALKA An der I. Medizinischen Klinik in Wien haben wir seit

Hydrochlorothiazid und weil die Wirkung länger oft 24—48 Std. anhält.

HERRKEN Mich interessiert folgende Frage. Besteht eine klare Beziehung zwischen der Intensität der Natriumretention und dem Wirkungsverlust der Diuretika, den man bei Patienten mit schweren kardialen Ödemen oft beobachtet hat? Ich möchte die Frage noch etwas präzisieren.

- 3 LAMBIN, E., C. R. ALLEMAN, M. RUBINI and F. H. EPSTEIN *J Clin Invest* 35, 396 (1956)
- 4 MURDAUGH, H. V., JR. *J Clin Invest* 35, 726 (1956)
- 5 LUETSCHER, J. A., JR., and H. B. JOHNSON *J Clin Invest* 33, 1441 (1954)
- 6 ULICK, S., J. H. LARAGH and S. LIEBERMAN *Transact Ass Amer Physicians* 1958, 225
- 7 GAUNT, R., A. A. RENZI and J. J. CART *J Clin Endocr* 15, 621 (1955)
- 8 BARTTER, F. C. *Metabolism* 5, 369 (1956)
- 9 REVOLD, A., J. CRABBE, L. HERNANDO AVEYD, D. NELSON, E. ROSS, K. EMERSON and G. THORN *N England J Med* 256, 16 (1957)
- 10 LIDDLE, G. W. *Science* 126, 1016 (1957)
- 11 CAMARA, A. A. and F. R. SCHENK *Circulation* 11, 702 (1955)
- 12 REIMER, A. *Bull Johns Hopkins Hosp* 99, 445 (1956)
- 13 GREENE, M. A., A. GORDON and A. J. BOLTAZ. *Circulation* (in press)
- 14 MUDGE, G. H., and J. M. WEINER *Ann N Y Acad Sc* 71, 344 (1958)
- 15 LARAGH, J. H. *Ann N Y Acad Sc* 71, 409 (1958)
- 16 PITTS, R. F. *Amer J Med* 24, 745 (1958)
- 17 PITTS, R. F., F. KRICK, R. LOZANO, D. W. TAYLOR, O. P. A. HEIDENREICH and R. H. KESSLER *J Pharmacol Exper Therap* 123, 89 (1959)
- 18 HEINEMANN, H. O., F. H. DE MARTINI and J. H. LARAGH *Amer J Med* 26, 853 (1959)
- 19 BERLINER, H. W. *Ann N Y Acad Sc* 71, 324 (1958)
- 20 FORD, R. V., J. H. MOYER, C. A. HANDLEY, C. SPURN and J. B. ROCHELLE III *Amer J Med Sc* 234, 640 (1957)
- 21 DAVIS, J. O., and N. W. SCHOCK *J Clin Invest* 23, 1459 (1949)
- 22 MAREN, T. H., E. MAYER, and B. C. WADSWORTH *Bull Johns Hopkins Hosp* 95, 199 (1954)
- 23 GILMAN, A. *Ann N Y Acad Sc* 71, 355 (1958)
- 24 FRIEDBERG, C. K., M. HALPERN and R. TAYMOR *J Clin Invest* 31, 1074 (1952)
- 25 BREYER, K. H. *Ann N Y Acad Sc* 71, 363 (1958)
- 26 FORD, R. V., and J. B. ROCHELLE *J Laborat Clin Med* 53, 53 (1959)
- 27 BERNSTEIN, L. M., B. BLUMBERG and M. C. ATKIN *Circulation* 17, 1013 (1958)
- 28 BERNSTEIN, L. M., J. H. MOYER and R. V. FORD *Amer J Med*

(1956)

Discussion

There is a gap of 1.2 units between the two groups, and the difference is significant.

11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1041 1042 1043 1044

Национальный банк Украины

diuretic response to the spiro lactones while receiving a moderately high sodium intake

WFWALD 4: In der I. Medizinischen Klinik in Wien haben wir seit

Hydrochlorothiazid n. a. weil die Wirkung länger, oft 24—48 Std., anhält.

HERRN: Auch interessant folgende Frage: Besteht eine klare Beziehung zwischen der Intensität der Natriumretention und dem Wirkungsverlust der Diuretika, den man bei Patienten mit schweren kardialen Ödemen oft beobachtet hat? Ich möchte die Frage noch etwas präzisieren:

Wählt man eine Gruppe von Patienten aus die bei einer definierten Diät mit etwa 30 mval Natrium pro Tag eine ausgeglichene Bilanz zeigen und

SCHWIEGLA Es ist ja die Wirkung bestimmter Diuretika auch abhängig von der sonstigen Situation des Mineralstoffwechsels

SCHWIEGG Der Padiater kann die Trinkmenge festlegen aber beim Erwachsenen reguliert sich das spontane Durstgefühl und damit die Wasseraufnahme nach der Natriumaufnahme und Retention Wenn kein Natrium zugeführt wird verschwindet der Durst und man braucht auch wenig zu trinken Nimmt man viel Natrium zu sich bekommt man Durst und trinkt

bildung

MILLER In bezug auf die Frage von Prof. HENKES können wir sagen daß wir in den letzten drei Jahren bei allen Herzpatienten den Natrium

und wenn die Natriumkonzentration unter 10 mEq/l die

very acute changes

HOLLANDER I hate to interrupt you Dr. FRIEDBERG On a 400 mg sodium intake do you think you can form oedema?

CH. K. FRIEDBERG: Yes. We cannot use the fact that this patient only excretes 10 meq of sodium as indicating that he will not respond when he does have or forms oedema.

MULLER: I did not want to imply that patients with a low urinary sodium never respond, however, the urine sodium is for us a valuable prognostic sign.

CH. K. FRIEDBERG (referring to a slide of Dr MULLER) The other point here also. Here is a fall, it is true that there is some rise in weight, and then at this point, you gave another diuretic, an oral diuretic. Is there any evidence that a mercurial diuretic given at this point would not also result in a good response?

MULLER: The point is not that the diuresis does not occur, but the point is that you must already resort to a second trial, because you had a rebound phenomenon.

CH. K. FRIEDBERG: But why not resume the same diuretic?

MULLER: But why not take a diuretic with a more prolonged action? Maybe you then need only one dose instead of two.

CH. K. FRIEDBERG: Well, I agree with that. My point is that there are many patients who experience a good diuresis, who then begin to reaccumu-

slower, less dramatic chlorothiazide diuresis to mean our is a differentiation. In such cases, I find a mercurial advantageous. But if your point is that you can get exactly the same result with a chlorothiazide in a given patient, as you do with the mercurial, then I agree with you that the chlorothiazide should be used. But in many patients this is not possible.

MULLER: There is one difference. We noticed that the response to the mercurial diuretics seems to be more acute, lasting only one or two days. And after that we get a I think is is highest

CH. K. FRIEDBERG: No. I said the most effective. I do not mean

most effective. I do not mean as effective as the mercurial. In such cases, I certainly would say that they fall in the same class of potency as the injected

mercurials, and I would use them. But there are many cases in which the chlorothiazides cannot be chased with the injectable mercurial diuretics.

MARTINI Ich habe noch eine Frage zur Wasseraufuhr. Prof. FRIDBERG sagte ja in seiner Jugendzeit wäre es grundsätzlich so gewesen, daß die Patienten auf verminderte Flüssigkeitszufuhr gesetzt wurden. Jetzt sei es oft umgekehrt. Er aber dringt auf die Anweisung, daß die Flüssigkeitszufuhr gleichzeitig beschränkt werden muß. Das bringt uns auf das, was Sie, Herr Prof. SCHWITZER, vorhin sagten. Sie meinten die Natriumzufuhr reguliere die Wasseraufuhr. Das trifft sicher für die meisten Fälle auch zu. Ich glaube aber, manche Patienten trinken auch aus Gewohnheit und nicht nur nach dem Duratempfinden. Sie sind an eine bestimmte Trinkmenge gewöhnt und man hat oft Schwierigkeiten diese Kranken auf einer eingeschränkten Flüssigkeitsmenge zu belassen, selbst wenn die Salzzufuhr strikt auf weniger als 1 g Kochsalz pro Tag vermindert wird. Wenn diese Kranken eine verminderte Wasserausscheidung haben und mehr trinken als sie ausscheiden, kommt es schnell zu einer Verdünnungs-hyponatriämie.

HILGREN Ja, und was passiert nun mit ihnen?

MARTINI Sie verdunnen laufend ihren Elektrolytbestand. Freilich wird nicht jeder Kranke mit Lirrhose, der von vornherein weniger als 10–15 mEq pro Tag im Harn ausscheidet, das Hyponatriämie-syndrom entwickeln, aber nahezu alle die das Syndrom entwickelten waren unter denen die weniger als 10–15 mEq pro Tag ausscheiden. Man muß selbstverständlich unterscheiden zwischen Patienten die vor der Krankenhausaufnahme bereits längere Zeit natriummäßig ernährt waren und dadurch eine verminderte Harnausscheidung haben und den Patienten die bei normaler Zufuhr eine extrem verminderte Natriumaufuhr aufweisen. Hier decken sich unsere Erfahrungen genau mit denen von Herrn VALLER.

Ich habe noch eine andere Frage an Prof. FRIDBERG. Wie entscheiden Sie welches Diureticum Sie wann und wem geben? Ich glaube dies ist eine wichtige praktische Frage. Ich versuche durch die primäre Natriumbestimmung im Harn herauszufinden, wem ich ein Quecksilberdiureticum geben kann und wem nicht. Ist die primäre Natriumausscheidung stark vermindert, d. h. unter 10–15 mEq, so vermeide ich die Quecksilberdiuretika. In jedem Falle schon nach der ersten oder zweiten Nierenganginjektion kann man in diesen Fällen einen Anstieg der Reststickstoffe beobachten.

CH. K. FRIDBERG I agree with your point about the low sodium excretion when patients have not been particularly restricted in their diet. These are usually patients with a very low glomerular filtration rate and I think they form a special category. With respect to the choice of a diuretic in a patient who has hyponatremia I presume that with the refractory type of patient with the dilution type of hyponatremia the management is difficult. I indicated that I still prefer the mercurial diuretic. Unfortunately it is often ineffective in this type of patient and there is little danger of getting too wonderful a result. I would be very pleased in these cases if I could give a mercurial and get the kind of response we saw on this last slide. These are the patients who are sometimes found to be inadequately restricted with respect to sodium intake and when they are put to bed and their diet is controlled they are not refractory at all. In most such cases my emphasis is not on the choice of diuretic my approach is to the whole patient. There are other reasons why these patients are refractory. A good result is obtained when these causative factors are controlled. But if no such factors can be found, then I think the most effective method has been to restrict the water intake and to give them mercurial injections following this acidotic chloride

cycle This cycle has been very helpful in my hands I do not understand why there is such a good correlation between the chloride output in the urine and the response to the mercurial The correlation of diuretic effectiveness is not quite so good with the level of chloride in the blood or the pu in the blood Nevertheless, the diuretic effectiveness appears to be related to acid secretion by the tubule cells Whatever the explanation, empirically a high urinary chloride excretion in this regime = a good guide to effective mercurial diuresis

SCHWIEGA. Darf ich noch einmal kurz auf die praktisch wichtige Frage der Wasserzufuhr zurückkommen? Herr FRIEDBERG hat ja geschiedert, daß jahrzehntelang die gängige These war: Zur Ödemverminderung wenig Flüssigkeitszufuhr. Dabei kamen die Patienten in den Zustand der hyper-tonischen Dehydratation, fühlten sich sehr schlecht und hatten immer Durst. Dann sind die Versuche von SCHWIEGA sehr interessant gewesen. Er hat bei ödematosen Herzkranken große Flüssigkeitsmengen, bis zu 6 l pro Tag gegeben, und man kann sagen, daß dies in den meisten Fällen zum mindest nichts geschadet hat. Die meisten Patienten haben dabei eine Steigerung der Diurese bekommen, die Ödeme haben sich zurückgebildet. Allerdings sind dann auch Fälle publiziert worden, bei denen sich eine Hyponatriämie entwickelt hat. Hierbei handelt es sich fast immer um schwerst dekompensierte Herzranke. Diese schwerst dekompensierten Herzkranken, die monate lang in unseren Kliniken liegen, stellen aber nicht das Hauptkontingent der Herzkranken dar, sondern nur etwa 1%. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Herzkranken mit Ödemen kann man sagen, daß die ausreichende Restriktion der Natriumzufuhr genügt, um die spontane Wasserzufuhr auf das zulässige Maß einzuschränken. Dies hängt mit der Beziehung zwischen Adiuretinproduktion und Serumosmolarität zusammen, wie Herr BOCHSAR festgestellt hat. Wenn diese Patienten auf Grund ihrer Trinkgewohnheiten oder aus anderen Gründen mehr Wasser tranken, bei kochsalzreicher Ernährung natürlich, dann wird dieses Wasser, wenn auch etwas verzögert einwandfrei ausgeschieden, verzögert deshalb, weil die getrunkenen Flüssigkeit bei Vorliegen von Ödemen sich auf einen größeren extracellulären Raum verteilt und daher zu einer geringeren Senkung der Serumosmolarität und damit auch zu einem geringeren Absinken der Adiuretinproduktion führt. Das ist aber anders bei Patienten mit sehr kleinem Glomerulumsfiltrat, deren Harnmengen klein sind und sich auch nicht mehr steigern lassen, insbesondere beim Vorliegen einer Schrumpfniere. Dann führt die Zufuhr von 2-3 l Wasser täglich bei einer Harnmenge von etwa 500 cm³ selbstverständlich zu einer Hyponatriämie. Wir haben in der Literatur tatsächlich eine ganze Reihe von veröffentlichten Befunden, daß den Patienten bei einer täglichen Harnmenge von 500 cm³ 3-4 l Flüssigkeit zugeführt wurden. Ob diese Flüssigkeitszufuhr wirklich dem spontanen Durstgefühl entsprach, muß ich dahingestellt sein lassen. Wir haben den Eindruck, daß dies besonders in den heißen Gegenden, und z.T. auch in Amerika, der Fall ist, wo die Patienten sehr viel schwitzen und dabei viel Wasser abgeben. Da sie viel trinken, kommen sie bei niedriger Natriumzufuhr in den 7-10-12 mEq Wasseratombilung wie die Heizer und wird von den Autoren eine 1,5 l pro Tag vorgeschlagen, w halten. Ich habe mich seit der 2 restriktion durchführen nie ge- zusätzliche Einschränkung der 3 - 4 l pro Tag anzuordnen. Wenn wir allerdings zusätzliche Maßnahmen durchführen, die zu einer Hypovolämie und

zu einem „vasculären“ Durst führen wie Aszitespunktionen, Pleurapunktionen oder wenn infolge von Erbrechen Durchfällen oder Glucoseinfusionen zusätzliche Natriumverluste eintreten dann kann es zu einer Hyponatriämie kommen. Von ernsthafter Bedeutung für den Organismus sind aber doch nur sehr erhebliche Hyponatriämien.

RICHTERICH I am sorry to say Dr FRIEDBERG that our experiences with chlorothiazide and hydrochlorothiazide in the treatment of congestive heart failure are entirely different from yours. In 1959 and 1959 we have treated approximately 120 patients with chlorothiazide and about 70 patients with hydrochlorothiazide¹. We encountered at least 20 patients who were resistant to mercurial diuretics in the absence of a hypochloreaemic alkalosis and who responded to (chlorothiazide or hydrochlorothiazide. The maximal response as measured by the increase in sodium excretion after these newer drugs is equal to that after 2 ml of a parenterally administered mercurial diuretic. We also differ in our conception of optimal diuretic therapy. You prefer intermittent administration of a maximally effective diuretic. We feel that the undulations of the patient between dehydration and an oedematous state are subjectively very uncomfortable and we therefore prefer daily administration of very low doses of one of the newer orally administered diuretics. We usually start off with a daily dose of 25 mg of hydrochlorothiazide. More than 80% of the patients with congestive heart failure will lose their oedema on this dose and we very rarely had to go up to 50 mg per day. With these low doses we have not yet observed any cases of hypotatasaemia. For experimental purposes and under balance conditions we have also tried to omit the low sodium diet and to treat the patients exclusively by hydrochlorothiazide beginning with 25 mg per day and adjusting the dose again to the individual needs of the patients. We were prompted to undertake this experiment for three reasons: 1 we feel that electrolyte disturbances will be rarer if the salt intake is normal; 2 the secondary hyperaldosteronism present in patients with congestive heart failure will be prevented by an adequate salt intake; 3 many patients will cheat and try to avoid a low sodium diet anyway. We were very surprised to see that the oedemas of these patients disappeared just as fast with hydrochlorothiazide alone as they did if sodium restriction was added. In these 18 patients no electrolyte disturbances were seen and no diuretic fastness developed up to 3 weeks. It should nevertheless be stressed that these studies were done for trial purposes and that at the present time there is no valid information available which definitely shows that salt restriction can be omitted.

SIFONTHALER Untersuchungen der Kaliumausscheidung bei Herzpatienten unter Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid Therapie zeigen nach unseren Erfahrungen unter Hydrochlorothiazid eher eine geringere Kaliumausscheidung. Während wir bei der Behandlung hämodynamischer Herzinsuffizienzen mit Chlorothiazid zweimal das Auftreten einer energetisch dynamischen Herzinsuffizienz beobachten konnten war dies unter Hydrochlorothiazid nie der Fall. Ein definitives Urteil über Unterschiede in der Kaliumausscheidung kann jedoch erst an einem größeren Material aufgezeigt werden.

¹ **RICHTERICH** R. Schweiz. med. Wochschr. 89, 906 und 931 (1959), **RICHTERICH** R. Therap. Umschau 16, 12 (1959); **RICHTERICH** R. Klin. Wochschr. 37, 355 (1959); **RICHTERICH** R. P. STANG u. H. THOMSEN. Schweiz. med. Wochschr. 89, 353 (1959).

just as many patients get along without any diuretics and with only a modest restriction of sodium intake

HOLTMEIER: Man sollte zunächst klären, was wir unter einer Natrium- oder Kochsalzreduzierung verstehen. Wenn man auf 3 g NaCl reduziert verabreicht man schon eine kochsalzarme Kost d. h. Sie haben die Patienten also nicht salzreich behandelt. Wenn ich unsere Untersuchungen mit denen von Prof. SARRÉ vergleiche der etwa 1000 Fälle untersuchte denen eine salzarme Diät verordnet war kommt man zum Ergebnis, daß nur 40% bis 50% aller ambulanten Patienten eine NaCl Diät unter 1 g einhielten. Wir kommen auch in der Klinik wenn wir nicht mittels berechneter Bilanzdiäten vorgehen praktisch kaum unter 1 g NaCl/Tag. Wir müssen uns dar- über im klaren sein, daß also eine Reduzierung der Kochsalzzufuhr auf 3 g bereits eine NaCl arme Kost darstellt. Nun die Frage an Herrn RICHTER: Geben Sie herzkranken Patienten Vollkost oder kochsalzarme Kost?

RICHTERICH: Bei den oben erwähnten Untersuchungen verabreichten wir als Natriumarme Diät eine Bilanzkost bei der die tägliche Natriumausscheidung im Urin zwischen 15 und 20 mEq lag. Bei den Patienten mit gewöhnlicher Kost verabreichten wir dieselbe Diät plus 6 g NaCl, das die Patienten nach Gutdunken zuwetzten.

HOLTMEIER: Es ist ein Unterschied, ob ich von vornherein kein Kochsalz gebe oder ob ich den kranken Körper zunächst doch mit Kochsalz behalte und erst danach NaCl durch ein Diuretikum wieder herausbringe. Ist es nicht richtiger, von vornherein dem Organismus diese Belastung zu ersparen, zumal diese mittels Diät sehr einfach ist? Und nun kommt ein zweiter Punkt: Wenn ein Patient schwere Odeme hat und wir legen dann noch 6 g Kochsalz täglich zu, so muß ich ja heute nämlich die täglichen 6 g zugeführten Kochsalzes und das Odem das schon besteht mit Wasser hinausbringen. Ich mußte also eine größere Diurese entwickeln. Ich glaube nach Ihren Ausführungen eigentlich mehr als zuvor, daß wir nicht auf die diätetische Einstellung verzichten dürfen.

SARRÉ (zu HOLTMEIER): Sie erwähnten meine Arbeit mit KAMPFMAN und SCHMIDT über die Lebensaussichten von essentiellen Hypertonikern bei jahrelang eingehaltener salzfreier Diät. 43 essentielle Hypertoniker die bis zu 9 Jahre lang unter streng eingehaltener sog. salzfreier Diät lebten wurden mit 45 Kontrollpatienten verglichen die nicht salzfrei lebten, aber in bezug auf Anamnese, Blutdruck, Vor- und Hintergrundkomplikationen usw. genau mit der ersten Gruppe vergleichbar waren. Von 977 Hochdruckfällen verschiedener Genese wurden diese 45 essentiellen Hypertoniker ausgewählt die nachweislich durch Kontrollen über Jahre hinweg die salzfreie Diät einhielten (Kontrollen der Harnausscheidung von 2–2 g höchstens). Die statistische Auswertung der Mortalität der salzfreien Gruppe war enttäuschend. Vom 5. 9. Jahr der Beobachtung war die Anzahl der Überlebenden in beiden Gruppen praktisch gleich. Allerdings konnte ein bis zu 3 Jahren anhaltender Erfolg der Diät bei einigen Hypertonikern festgestellt werden. Dieser Erfolg betraf besonders die schwersten Fälle mit hohen Blutdruckwerten und kardialer Insuffizienz. Bei diesen Fällen konnte die kochsalzarme Diät die Mortalität in den ersten 3 Jahren verbessern, es wurde aber in den nächsten Jahren sozusagen wieder eingeholt. Nach dieser Untersuchung verbessert also auch die streng eingehaltene salzfreie Diät die Lebensaussichten der Hypertoniker nicht. Sie verbessert nur die Lebensaussichten der kardialen Insuffizienzen unter den Hypertonikern.

¹ Klin. Wschr. 34, 509 (1956)

Diuretics in liver disease

By

SHEILA SHERLOCK

Patients with cirrhosis of the liver and ascites provide perhaps the most difficult therapeutic problem of any group with fluid retention. On an unrestricted sodium intake the daily urinary sodium

excretion is frequently less than 1 meq and diuretic unresponsiveness is common. In such patients any measure which increases the urinary output must be termed a diuretic and methods other than the conventional chemical diuretics must be considered.

In 1896 STARLING postulated that 'At any given time, there must be a balance between the hydrostatic pressure of the blood in the capillaries and the osmotic attraction of the blood for the surrounding fluids. This hypothesis was based on the use of peritoneum as a semi permeable membrane allowing the passage of solutes but impervious to colloids. Applying this concept to ascites the forces keeping the fluid in the capillaries are the serum colloid osmotic pressure and the ascitic fluid pressure, and the forces tending to form ascites are the portal capillary pressure and the colloid osmotic pressure of the ascitic fluid (Fig 1).

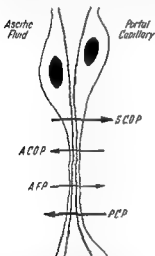


Fig 1. The ascitic fluid is separated from the capillary lumen by the peritoneal membrane and the portal capillary wall. The forces keeping fluid in the capillaries are the colloid osmotic pressure of the serum (SCOP) and the hydrostatic pressure of the ascitic fluid (AFP). The forces tending to form ascites are the portal capillary pressure (PCP) and the colloid osmotic pressure of the ascitic fluid (ACFOP). In a steady state these

albumin (Erslev, Møller and Nickol, 1956). Such operations are usually followed by gross peripheral oedema. This is expected, for the hypalbuminaemia persists or develops and when portal pressure is lowered the fluid will accumulate in peripheral parts where venous pressure is high. Recently McDermott (1958) has suggested the use of a double end to side porta caval shunt both ends of the portal vein being implanted separately into the inferior vena cava. Side to side porta caval anastomosis would have a similar effect. This relieves portal hypertension and further effects a hepatic decompression. This operation is based on the premise that ascites can be produced by any procedure that obstructs the outflow from the liver but not by measures designed to obstruct the portal vein. The ascites in experimental outflow block is believed to be due to increased transudation of hepatic lymph. Such a passage has never been proved in man but this remains an interesting speculation. I have employed side to side porta caval anastomosis in two instances for the relief of intractable ascites. On both occasions the ascites was relieved and dietary sodium intolerance was greatly improved. Both patients however developed chronic neuropsychiatric complications (portal systemic encephalopathy) of the type seen in patients with cirrhosis after porta-caval anastomosis (McDermott and Adams, 1954; Summerskill et al, 1957). This change depends not only on an extensive portal collateral circulation but also on depressed hepato cellular function. It can be expected in cirrhotic patients developing ascites in whom liver cell function must necessarily be greatly impaired.

The defective serum colloid osmotic pressure seems to provide a better index than the effective portal pressure of whether or not a given patient will show ascites. The dividing line is a serum colloid osmotic pressure of about 270 mm H₂O. The plasma albumin level largely governs the serum colloid osmotic pressure and this falls owing to defective manufacture of albumin by the diseased liver. Elevation of the serum colloid osmotic pressure might be an effective therapeutic measure in ascites. Occasionally a most dramatic diuresis follows large doses (600—1000 mg as 100 g intravenously every other day) of salt poor human albumin. The treatment however is expensive and occasionally complicated by haemorrhage from oesophageal varices. In successful cases the gradient between serum and ascites colloid osmotic pressure is increased and a diuresis of water and sodium follows. The albumin might also act by expanding the plasma volume and so diminishing the increased aldosterone production (Bartter, 1958) with consequent loss of sodium and water in the urine. We have

used such albumin infusions on 14 occasions over the last 18 months. In 9 instances there was a diuresis with clinical benefit. Five patients did not respond to this treatment. The failures could not always be related to increased permeability of the peritoneal membrane in cirrhotic patients so that the value of albumin as an elevator of the plasma colloid osmotic pressure was lost (SCHOENBERG et al 1952). In patients responding satisfactorily to albumin infusions not only does the ascites disperse but appetite and well being show a striking improvement. It has even been suggested that such treatment in occasional cases might be continued indefinitely (DYKES 1959). The patient reports every week for a further infusion of 50 g albumin so that plasma level is continuously maintained. By such a routine the chronic invalid may be kept gainfully employed. The number of patients qualifying for this treatment will of necessity be small.

The combination of an elevated portal venous pressure and a low plasma osmotic pressure results in fluid passing into the peritoneal cavity. The contraction of the extracellular and plasma volume is a stimulus for the adrenal to secrete aldosterone and so maintain isotonicity of extracellular fluids. Increased amounts of aldosterone have been found in the urine of patients with cirrhosis forming ascites (AXELRAD et al 1955; CHART and SHIPLEY 1953; DUNCAN et al 1956; LUETSCHER and JOHNSTON 1954; WOLFF and KOCZOREK 1955; WOLFF et al 1958). The very low urinary sodium output with low sodium/potassium ratio is compatible with this increase. This excessive excretion may reflect over production of aldosterone which could be at least partly responsible for the intense sodium retention. Any measure that reduces the effects of this excess aldosterone should be helpful in controlling the fluid retention of cirrhosis.

Surgical adrenalectomy has been carried out with this rationale (MARSON 1954; GIUSEFFI et al 1957) and was followed by a partial remission in two patients with intractable ascites. A drug which antagonizes aldosterone would therefore be expected to have a palliative but not a curative action. So far the only available drug with this action has been amphenone which antagonises the production of several adrenal hormones. For this reason it must be given with cortisone or its analogues and its effects are not easily disentangled from those of the cortisone but when the two are administered simultaneously some cirrhotics with ascites have a sodium and water diuresis (SUMMERSKILL and CRABÉ 1957; WOLFE et al 1957). The toxic effects of amphenone and its scarcity have severely limited its use.

Recently two compounds have been synthesized which in animal experiments have shown anti aldosterone activity (CELLA and KAGAWA 1957). They are steroid 17 spirolactones designated SC 5233 and SC 8109. There is substantial evidence that SC 8109 in the rat and the dog acts as an inhibitor of aldosterone (CELLA and KAGAWA 1957, KAGAWA et al. 1957, LIDDLE 1957). It has no action on adrenalectomized animals without replacement therapy but in such animals it antagonizes injected desoxycorticosterone (desoxycortone) acetate and aldosterone. Both the sodium retaining and potassium losing effects are inhibited.

The actions of SC 8109 in man have been studied in patients with Addison's disease (LIDDLE 1958). When no replacement therapy was being given SC 8109 had no effect on the excretion of sodium potassium chloride phosphate ammonia or titratable acidity. When given during desoxycortone therapy it reversed the effects of desoxycortone by increasing excretion of water sodium and chloride and decreasing excretion of potassium phosphate ammonia and titratable acid. Normal subjects on high sodium intake were unaffected by SC 8109 and SC 5233 but when high urinary output of aldosterone was induced by feeding them a low sodium diet they responded to the steroidal spirolactones in the same manner as Addisonian patients receiving desoxycortone. The output of aldosterone 17 ketosteroids and 17 hydroxy corticosteroids was unaffected. These findings suggest that the drug acts as a peripheral inhibitor of aldosterone and does not affect the production by the adrenals of aldosterone or other hormones.

In primary hyperaldosteronism steroidal spirolactones cause an increase in sodium and water excretion without much change in potassium excretion (GALLAGHER 1953, LIEBOWITZ 1953, LIEBOWITZ and LIEBERMAN 1958). There may be an increase in the urinary excretion of aldosterone. In view of this strong evidence that steroidal spirolactones act as specific aldosterone inhibitors they have been administered to a number of patients with oedema associated with secondary hyperaldosteronism due to congestive cardiac failure and nephrosis (LIPKIN 1959). Most of these patients responded with a sodium and water diuresis and the unchanged or reduced excretion of potassium and the reduced excretion of ammonia and titratable acid confirmed that this was due to aldosterone inhibition.

We have treated 4 patients with cirrhosis and ascites by the intramuscular injection of a microcrystalline preparation of SC 8109 (KRAN et al. 1958). In 3 patients a sodium diuresis was

accompanied by loss of water and chloride. Potassium excretion rose slightly or remained the same (Fig 2). At the time of maximum

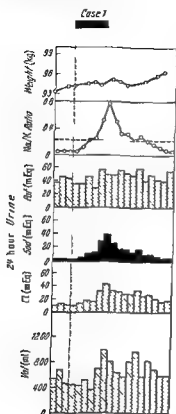


Fig 2 A micro crystalline preparation of SC 8109 given intramuscularly to a patient with ascites complicating cirrhosis of the liver results in an increased urinary sodium excretion and a rise in the urinary sodium/potassium ratio. Potassium excretion is unchanged and body weight does not fall (JARR et al 1958)

natriuresis the urinary sodium/potassium ratio rose to about twenty times the control level. These observations are compatible with the view that SC 8109 acts by peripheral antagonism of aldosterone. The fourth patient failed to respond to treatment and this was not due to poor absorption of the drug. Even the 3 patients who responded to treatment failed to lose a significant amount of weight. This is not surprising, for the urinary sodium excretion did not greatly exceed the dietary intake. Further experience in 3 patients with a better absorbed preparation in sesame oil showed a greater sodium diuresis with clinical relief of oedema and ascites (Fig 3). Unfortunately, synthesis of these compounds is tedious and costly and has not yet been undertaken on a commercial scale. Greater availability of these and similar more active preparations is eagerly awaited, not only as a therapeutic advance, but as an investigative tool in the evaluation of the place of aldosterone in the fluid retention of liver disease.

Patients with liver disease have an impaired water tolerance. Increased ADH activity, whether

due to increased production or to decreased destruction by the liver, has been postulated. Certainly patients with cirrhosis, who are forming ascites, have been shown by a reliable method to have increased amounts of ADH in the jugular vein blood (LEF and BISSETT, 1958). The increases in ADH level ceased when 2 patients responded to SC 8109, presumably by aldosterone

inhibition (KERR et al 1958). This suggests that overproduction of aldosterone and ADH may be interdependent.

Sodium is retained in the body and ascites accumulates and in the cirrhotic patient with ascites urinary sodium is extremely low most of the dietary intake passing into the peritoneal cavity. Sodium intake in excess of 0.75 g will result in increase of ascites every gram retaining 200 ml fluid. If the ascites is to be reabsorbed the daily intake of sodium must therefore be restricted to less than 0.5 g (22 meq) daily and preferably to less than 10 meq daily. Urinary sodium can be increased by means of a mercurial diuretic. Some patients with advanced cirrhosis and ascites retain sodium so avidly that the renal tubules are apparently unresponsive to mercurial diuretics. The action of the mercurial may in some but not in all such patients be potentiated by the addition of ammonium chloride 1 g twice daily. This apparently has a direct action on the renal tubules for its effect is independent of changes in the plasma acid base balance. Patients usually tolerate ammonium chloride in doses of 3 g daily but this should be stopped at once if the patient's state suggests impending hepatic coma. If the

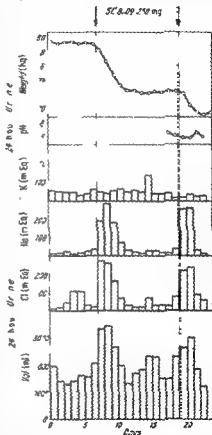


Fig. 3. A preparation of 5C 4109 in sesame oil given intramuscularly on two occasions to a patient with cirrhosis and ascites results in a diuresis with increased sodium output in the urine. Potassium excretion is unchanged. Body weight falls (KERR et al. *Lancet* 1954 1904).

patient is a severe sodium retainer and yet cannot tolerate the ammonium chloride it is unusual for the mercurial diuretic to be effective. The organic mercurials have been consistently useful their only drawback being the necessity for parenteral administration. Toxic effects are rare. An equally powerful but orally administered diuretic with no toxic properties would be of great value.

Chlorothiazide has been successfully used in patients with chronic cardiac failure and we have used it in 15 patients with cirrhosis of the liver and fluid retention (READ et al 1958). On 9 occasions the diuretic response was good. These patients showed a weight loss of at least 2 kg and the urinary sodium output increased by more than 50%.

On 6 occasions the response was poor the exception the urinary sodium output was increased.

On one exception refractory patients had a very low initial urinary sodium output (less than 1 meq daily). In all patients chlorothiazide resulted in a two to threefold increase in urinary potassium output and this was associated in every case with a fall in serum potassium level if potassium supplements were not given. Potassium supplements (78—150 meq/24 hr) were given six times. On 4 occasions these proved insufficient to balance the urinary loss and serum potassium values fell. The other 2 patients showed a poor diuretic response to the drug urinary potassium loss was balanced by extra potassium and hypokalaemia was not seen.

The syndrome of hepatic precoma (disorientation flapping tremor E.E.G. slowing and foetor hepaticus) or coma was seen in 7 of the 13 patients treated with chlorothiazide. It was usually associated with a good or rapid diuretic response to the drug. The large number of patients developing this complication was unexpected although single instances have been reported by RICHARDS (1957) and CASTRO (1957). The high incidence of a past history of hepatic coma in our patients (7 out of 13) was not more than is usually encountered in cirrhotic patients with ascites. Fluid retention can be regarded as a bad prognostic sign and other signs of liver failure such as jaundice or neuropsychiatric complications are therefore common. Precoma of minor degree can easily be overlooked if the possibility is not considered. Abnormal electroencephalographic recordings are even more frequent. This distinction of patients with a past history of

* treated with
this
such

a history is elicited or if neuropsychiatric abnormalities can be detected

The mechanism of the hepatic coma is uncertain. The association with a good diuresis suggests that loss of fluid or some urinary constituent might be concerned. Potassium supplements are capable of producing both clinical and electroencephalographic improvement which strongly suggests that potassium loss or some factor associated with it is at least in part responsible. The production of hepatic coma by means of a low potassium diet and exchange resins in patients with cirrhosis supports this hypothesis (READ et al 1959).

The action of chlorothiazide in precipitating neuropsychiatric deterioration could be similar to that of the carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide which seems to block peripheral ammonium uptake with consequent rise in blood ammonium levels (DAWSON et al 1957). However this does not explain the improvement effected by potassium supplements even when chlorothiazide is continued or the deterioration following potassium depletion by dietetic methods alone. Furthermore chlorothiazide is a poor carbonic anhydrase inhibitor the action being weaker than that of acetazolamide (FORD et al 1957). Intravenous chlorothiazide can result in an elevation of the arterial ammonium level and a narrowing of the arterio venous ammonium difference rather similar to that induced by acetazolamide but this action cannot be divorced from the concomitant considerable urinary potassium loss and drop in serum potassium values.

Respiratory alkalosis is a common accompaniment of hepatic coma and carbon dioxide inhalations have even been suggested in treatment (VANANNE et al 1958). The chlorothiazide and the potassium depletion regime may effect the neuropsychiatric changes by the extracellular alkalosis which accompanies potassium depletion.

Recently the dihydro derivative of chlorothiazide (Esidrex) has come on the market and gives promise of being many times more potent weight for weight than the parent compound. There has been some suggestion that it causes less potassium excretion than chlorothiazide (FORD 1959; RICHTEICH 1959; RICHTEICH et al 1959). We have therefore carried out a small trial to compare dihydrochlorothiazide and chlorothiazide in the control of ascites in patients with liver disease. The increase in urinary volume sodium potassium and chloride excretion was similar after the two drugs the small differences being non significant (Fig 1). The only consistent changes in serum electrolytes were a fall

serum potassium and chloride. There was a slight rise in serum bicarbonate in each case after dihydrochlorothiazide, but no consistent change after chlorothiazide. A careful watch was kept for premonitory symptoms of hepatic precoma. After both drugs, one patient who had a previous history of several episodes of

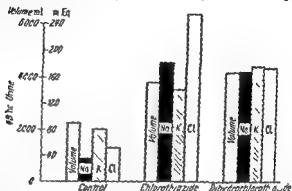


Fig. 4. Comparison of the effects of chlorothiazide and dihydrochlorothiazide in patients with hepatic cirrhosis and ascites. Total urinary volume, sodium, potassium and chloride over 48 hours during control and two treatment periods (Volume, sodium and potassium mean of 5 cases; chloride mean of 3 cases). There is no significant difference in the effects of the two drugs (Katz et al. 1959).

coma, developed clinical features of precoma with gross development of slow activity in the EEG. The symptoms were more marked after dihydrochlorothiazide, which was given second, this may have been due to greater potassium loss (233 mEq compared with 179 in the 2 day collection periods) or to the fact that the initial serum potassium level was lower on the second occasion.

The similarity in response after the two drugs suggests that 500 mg of chlorothiazide and 50 mg of dihydrochlorothiazide are approximately equivalent doses. As the dose response curves of

RICHTERICH, 1959) This of course is of no value to the patient who simply swallows a slightly smaller pill. It is possible that the cost of production of smaller quantities of the newer drug will be lower than that of equivalent doses of chlorothiazide.

The finding that this new drug has no less tendency to cause potassium depletion than its predecessor is disappointing, it implies that dihydrochlorothiazide must be used with the same

Patienten mit Lebereirrhose und Ascites erhielten SC 8109 1 m als Mikrokristallsuspension und in öliger Lösung. In 3 Fällen trat eine Diurese und Natriuresis ohne gleichzeitigen Effekt auf die Kaliumausscheidungen. Die Befunde stehen in Übereinstimmung mit der Annahme eines peripheren Aldosteron Antagonismus.

Kaliumsubstitution eine Hypokaliämie zu verhindern. Ein hepatisches Prakoma oder Koma trat in 7 von 13 mit Chlorothiazid behandelten Fällen auf, wobei es sich vor allem um Patienten handelte, bei denen eine gute diuretische Wirkung erzielt wurde und die anamnestisch bereits Hinweise auf diese Komplikation boten.

Vergleichende Untersuchungen zeigten, daß Hydrochlorothiazid (Es-drex) einen ähnlichen Effekt auf den Elektrolythaushalt hervorruft wie

Résumé

Le mécanisme de la rétention de l'eau et du sel observé dans la cirrhose hépatique est résumé ainsi que son traitement et des raisons sont données de l'emploi de certains inhibiteurs de l'aldostérone.

Quatre malades atteints de cirrhose et d'ascite reçurent SC 8109

déjà cette complication

valable dans toutes les cas

On peut attendre une réponse plus marquée sur la kalurèse que sur la natriurèse pour le chlorothiazide et une pour l'hydrochlorothiazide spécialement chez les malades atteints de myxœdème hépatique et qui sécrètent de grandes quantités d'aldostérone.

Pour cette raison on a essayé une combinaison de chlorothiazide avec le stéroïde apirrolactonique N° 8109 et l'on a observé que l'excrétion de potassium est réduite et celle de sodium augmentée en comparaison avec le chlorothiazide seul.

References

- AXELRAD H J J F (ATKIN H B FINE and J A LUETSCHER
 Brit Med J 1951; 1: 196
- BARTTER I C Proc Roy Soc Med 41 201 (1948)
 Verkleij & Doornik Int
 Agnew J Amer Chem Soc
 Hurley J Clin Invest 32
 A F READ and S SHERLOCK
- LOCK In preparation (1951)
- DAWSON A M J DeCoursey W A J MANTON and S SHERLOCK
 Clin Sci 16 418 (1947) JONES and J W LIDDELL and I C BARTTER
 J Clin Invest 31 1999 (1952) DIXON P M In preparation (1950)
- EISENMEYER W J and W F VICKER Amer J Med 20 879 (1955)
- FORD R V South Med J 40 40 (1947) FORD P V J M
 MOYER C HANLEY and L SPIER Med Rec Ann 41 376 (1947)
- GIUSEPPI J J P WYLLIE L LARS L S RUFF and D W ELLIOT
 England J Med 267 796 (1943)
- KAGAWA C M J A (ELLA and C VAN ARMAN Science 126 1015
 (1947) — KENNEDY C (and J D BAWFORD Lancet 1949 I 866 —
 KERR D N 9 (CHARLTON A F READ and S SHERLOCK In preparation
 (1950) — KERR D N 9 A F READ R M HASLAM and S SHERLOCK
 Lancet 1949 I 1054 KERR D N 9 A F READ and S SHERLOCK
 Lancet 1949 I 1054 LEE J and C W RUSSETT Proc Roy Soc Med
 41 361 (1948)
- LIDDELL G W Science 126 1016 (1947) — LIDDELL G W A M V
 Arch Int Med 102 995 (1948) LUETSCHER J A Ann Int Med 44
 1401 (1954) — LUETSCHER J A and B H JOHNSON J Clin Invest 33
 1441 (1954) — LUETSCHER J A and A H LIEBERMAN A M V Arch
 Int Med 102 314 (1948)
- MCDERMOTT W V JR England J Med 269 697 (1948) — MCDER-
 MOTT W V JR and R D ADAMS J Clin Invest 33 1 (1954)
- READ A F R M HASLAM J LAIDLAW and S SHERLOCK Brit
 Med J 1951; 1: 903 READ A F J LAIDLAW J M HASLAM and
 D W DUNCAN on the effect of
 1947 p 19 — RICHTERICH
 and R F SPRING

Wschr 33, 1104 (1955)

Diskussion

REFL: (to SHERLOCK) How much potassium did you give, and for how many days?

SHERLOCK: 256 meq potassium a day. Quite an appreciable amount. Three grams potassium chloride a day is often quite insufficient. Supplements must be large. If you are using chlorothiazide in patients with curhons, first of all, you should be very careful if they have a history of pre coma or coma.

presented. Of course the problem there is how to acidify the patient

good

short time

SHERLOCK: I am not sure you are justified in giving serum because of the risk of hepatitis, and secondly, there is a very high sodium content in serum. I agree that the expense of albumin is fabulous.

SCHWIEGK: Wie ist es mit der Stauungsleber der Herzkranken? Sind vielleicht die Herzkranken, die besonders zu Kaliumverlust neigen, diejenigen, die eine ausgesprochene Stauungsleber haben?

SHERLOCK: We have never seen this in our 14 cases. We have seen haematemesis on two occasions, but we have not seen pulmonary oedema.

REUBI: I only wanted to say that I agree with you that moderate amounts of potassium salts do not prevent the appearance of a coma. But I was just wondering, you are giving tremendous amounts, 250 meq a day. How do you give it, and how do your patients tolerate it?

SHERLOCK: We use it in an effervescent mixture. Potassium bicarbonate and tartaric acid mixed together. It is much better tolerated than potassium chloride.

SCHWIEGL: Nach der Kurve, die Sie zeigten, haben Sie in den Fällen, wo Sie nach Chlorothiazid plus Kalium keine Hypokaliämie fanden, auch keine Diurese beobachtet. Ist das generell festzustellen?

SHERLOCK: That was just that particular patient, but usually you have diuresis.

hat

It may be that the cases you see are different. In your cases, you saw a rise, and in our cases we found only in one or two instances a slight increase of potassium excretion.

WFWALKER: Yes, I will agree with you regarding these cases.

HOLLANDER: Are such large doses of chlorothiazide and hydrochlorothiazide necessary to get a good response?

SHERLOCK: I think it is possible to get as good results with 1 g of chlorothiazide or 100 mg of hydrochlorothiazide.

HOLLANDER: There is probably less potassium depletion.

SHERLOCK: I doubt it.

CH K. FRIEDBERG The alkalosis is secondary to potassium depletion
SHERLOCK: That is right

WFWALKA Bisher behandelten wir 31 Cirrhotiker mit Hydrochlorothiazid. Davon hatten 5 vorher präkomatöse oder komatöse Zustände durchgemacht, die durch Acetazolamid, Chlorothiazid oder Fieber ausgelöst waren. Unter der Behandlung mit 150 mg Hydrochlorothiazid während jeweils 3 Tagen waren nicht die geringsten psychischen Veränderungen (flapping tremor oder Präkoma) aufgetreten. Ein Patient bekam als er zusätzlich Acetazolamid erhalten hatte, einen präkomatösen Zustand. Vor und nach diesem Ereignis wurde je eine dreitägige Hydrochlorothiazid-Medikation ohne Nebenerscheinungen vertragen. Einige dieser Patienten hatten täglich 3 g KCl zusätzlich erhalten.

Es besteht zwar die Gefahr, daß bei schwersten Leberkranken auch durch Hydrochlorothiazid ein präkomatöser Zustand ausgelöst wird, diese Gefahr ist aber nach unseren Erfahrungen geringer als bei Chlorothiazid.

SCHWIFOK Können wir vielleicht noch einmal die Frage aufnehmen: Kann man diese Hypokaliämien und wie weit kann man sie durch Kaliumsubstitution vermeiden oder zum Verschwinden bringen? Das gilt auch für die Herzinsuffizienz.

SHERLOCK Well, the patient that I have described received 236 meq potassium a day. Now that's almost impossible for people to take routinely. About 80 meq is the usual sort of supplement. Well, 80 is not enough in many cirrhotics because they will excrete with chlorothiazide anything up to 200 meq. Certainly in some cases, 80 meq will be sufficient but you cannot depend on it. If a patient with cirrhosis of the liver has a history of precoma and is receiving chlorothiazide, you must watch him carefully. You cannot say that 80 meq a day is going to be a safeguard, because the potassium loss can well exceed this and indeed any amount that an ordinary patient will comfortably take.

SCHWIFOK Ich habe das deshalb nochmals angeschnitten, weil auch bei der Therapie der Herzinsuffizienz die Kaliumzufuhr eine Zeitlang eine gewisse Rolle gespielt hat und ja bei jeder schweren ödematösen Herzinsuffizienz ein Kaliummangel vorliegt, ein intracellulärer Kaliummangel. Soviel ich weiß, haben besonders in Amerika einige Kardiologen routinemäßig bei der Herzinsuffizienz Kaliumzulagen gegeben. Ich glaube, daß Herr FRIEDBERG sich gegen diese routinemäßige Zugabe von Kalium einmal gewendet und gesagt hat: es nutzt nicht viel.

CH K. FRIEDBERG I think in general that the degree of potassium depletion in heart failure is not sufficient to produce clinical symptoms or to modify the clinical course or the responsiveness to diuretics. However, I do feel that there are cases in which potassium depletion may be important and we very frequently give potassium supplements. I would be delighted however if I could get my patients to take potassium supplements as regularly and in as large quantities as they take them in London or perhaps it is the ingenuity of their administration. This is a real problem partly because patients resist taking it after a short time and partly because, at least with potassium chloride, many of these patients develop gastrointestinal symptoms which are themselves undesirable. But especially in patients with refractory heart failure and it seems that they are the ones who have the greater trouble with potassium depletion. I often start with potassium by vein, which I think is at least as safe as the oral route because the venous spasm that patients experience when you try to run in potassium

too rapidly prevents you from giving too much too fast. And of course one has to be careful in the presence of significant renal insufficiency.

	I	II	III
Harnmenge	1000.0 cm ³	662.0 cm ³	772.0 cm ³
Na	132.2 mval	130.7 mval	155.8 mval
Cl	194.2 mval	157.2 mval	187.0 mval
K	22.9 mval	23.9 mval	63.0 mval

durfte zwischen 1-2 g Tag h gen

¹ Naunyn bei muckberg's Arch exper Path (im Druck)

Die Anwendung von Diuretica bei Nierenkranken

Von
F. REUBI

Abgesehen vom nephrotischen Syndrom, kommen Diuretica bei Nierenkranken nicht häufig zur Anwendung. Immerhin stellt die diuretische Therapie des Nierenpatienten eine Reihe von wichtigen Problemen. Es fragt sich erstens, ob die Diuretica für die kranke Niere schädlich sind; zweitens, da sie einen renalen Angriffspunkt besitzen, ob ihre Wirksamkeit durch die bestehenden Nierenveränderungen abgeschwächt bzw. aufgehoben wird, und drittens bei welchen Krankheitsgruppen harntreibende Mittel angezeigt sind.

Die erste Frage ist am einfachsten zu beantworten. Die meisten Diuretica sind nicht wesentlich toxischer für die kranke als für die gesunde Niere. Auf die Toxikologie der einzelnen Substanzen wollen wir nicht eingehen. Jedenfalls wissen wir, daß viele moderne Präparate wie z. B. die Chlorothiazidgruppe, eine äußerst geringe Toxizität besitzen (4, 27).

Wesentlich schwieriger scheint die Antwort auf die zweite Frage zu sein. Wir werden sie in einem ersten Teil dieser Arbeit etwas ausführlicher behandeln. In einem zweiten Teil werden wir uns im weiteren mit den Indikationen und der Wahl der Diuretica kurz befassen.

I. Faktoren, welche die Wirksamkeit der Diuretica bei Nierenkranken bedingen

Ödeme entstehen, wenn im Verhältnis zur Wasser- und Salzzufuhr die Ausscheidung zu gering ist. Dabei kann die Ausscheidung aus primär renalen Gründen beeinträchtigt werden, wie z. B. bei der akuten Anurie, oder die Verminderung der renalen Wasser- und Salzausscheidung wird extrarenal bedingt, infolge von Faktoren, welche auf die Nierenfunktion einwirken, z. B. bei der kardialen Dekompensation. Bei der Entstehung von Ödemen, welche Nierenkrankheiten begleiten, wirken sowohl renale wie extrarenale Momente mit. Es scheint deshalb zweckmäßig, die Faktoren, welche die Wirksamkeit der Diuretica beeinflussen, in zwei Gruppen einzuteilen.

1 Organisch bedingte Herabsetzung der Nierenfunktionen

Maßgebend sowohl für die Entstehung der Ödeme als auch für ihre Bekämpfung ist das Verhalten der Natriumausscheidung. Die Ausscheidung des Natriums ist in großem Maße von der Natriumurie abhängig. Letzterer wollen wir deshalb unsere besondere Aufmerksamkeit schenken.

Normalerweise wird das Natrium glomerular filtriert und dann zu etwa 99% tubular rückresorbiert. Smith und seine Schüler (26, 29) haben eine obligate konstante Rückresorption welche etwa 85% des filtrierten Natriums betragen soll von einer 'fakultativen' veränderlichen Rückresorption unterschieden. Nach dieser Auffassung wäre die obligate Rückresorption ein proximales Geschehen (einschließlich des dünnen Abschnitts der Henleschen Schleife) dagegen die fakultative Rückresorption eine Leistung der distalen Tubuli.

Anderer Autoren (3, 14) haben allerdings die Konstanz der proximalen Rückresorption bestritten. Es ist auch fraglich, ob die Smithsche Lehre mit den neuen Entwicklungen der tubulären Physiologie (3, 11, 28, 31) in Einklang gebracht werden kann. Heute ist unser Wissen über Wesen und genaue Lokalisation der Natrium Rückresorption immer noch im Dunkeln. Es ist bereichernd, daß ein kompetenter Autor wie Pitts der vor wenigen Jahren das Wesentliche der Quicksilver Diurese in einer Blockierung der fakultativen distalen Rückresorption sah (14) heute die Ansicht vertritt, daß diese Stoffe am proximalen Tubulus angreifen (17). Es dürften sich da Resultate der 'stop flow' Experimente zu dieser Wandlung geführt haben (17). Außerdem konnte festgestellt werden, daß zwei verschiedene Diuretika wie Chlormerodrin und Chlorothiazid eine additive Hemmung der Natrium Rückresorption bewirken, welche bis 40% der filtrierten Menge betragen kann (17). Aus dieser Beobachtung darf man wohl den Schluß ziehen, daß beide Diuretika einen verschiedenen Angriffspunkt besitzen und daß sie die sog. obligate Rückresorption zum mindesten teilweise hemmen. Ungewiß ist übrigens auch die Lokalisation der rückresorptionsfördernden Wirkung des Aldosterons und der übrigen physiologischen Faktoren.

Immerhin steht fest, daß das Wesen der Diuretika Wirkung in einer Hemmung der tubulären Natrium Rückresorption besteht (nur Steroide und Albumin Infusionen können außerdem die glomeruläre Filtration vermehren, andere wie Diamox und Chlorothiazid setzen sie sogar nicht selten herab). Somit scheint es auf den ersten Blick, daß glomeruläre Faktoren dabei keine

große Rolle spielen. So einfach sind die Verhältnisse jedoch nicht. Sowohl PITTS u. Mitarb. (18) als auch WESTON u. Mitarb. (30) und SCHREINER (25) haben die Ansicht vertreten, daß eine Verminderung der glomerularen Filtration eine Abschwächung der diuretischen Wirkung eines Präparates bewirkt.

Dies wäre rein theoretisch denkbar, wenn z. B. ein bestimmtes Diureticum in maximaler Dosis immer einen gleichen Anteil der tubularen Rückresorption hemmen würde. Die Verhältnisse lassen sich anhand eines Vergleiches erörtern.

Betrachten wir nun einen chronischen Nephritiker mit einem Filtrat von 125 ml nur ausgetrennt herabgesetzt. Wenn der Rückresorption 278 mg/ml der Norm entspricht.

Bei Gültigkeit dieser Überlegung wäre bei einer erheblichen Reduktion des Filtrates mit einer proportionalen Einschränkung des diuretischen Effektes zu rechnen. Dies scheint aber nur unter besonderen Bedingungen und im akuten Experiment zuzutreffen (s. unten).

Andererseits hat man angenommen, daß eine Reduktion der glomerularen Filtration zu einer Zunahme der prozentualen Rückresorption führen konnte, was natürlich die Wirkung der Diuretica erheblich abschwächen würde. In der Tat haben PITTS und DUGGAN (18) beim Hund gezeigt, daß wenn das Tier unter dem

Einfluss von DAVIDSON u. Mitarb. (7)

Diese Autoren haben beim Hund die Blutzufuhr zur Niere einseitig gedrosselt. Die Tiere erhielten genügend Wasser und Natrium während des Experimentes. In einem Teil der Versuche wurde außerdem ein Diureticum gegeben. Aus den Originaldaten entnehmen wir folgende Mittelwerte:

Versuch A (op cit Tab 2 S 549) — Ohne Diureticum

Inulinclearance
ml/minAusgeschiedenes Natrium
/ 30 min

Rechts	Links	Quotient R/L	Rechts	Links	Quotient R/L
--------	-------	--------------	--------	-------	--------------

318	317	1.00	131	161	0.81
-----	-----	------	-----	-----	------

Rechte Nierenarterie teilweise gedrosselt

271	375	0.72	583	302	0.19
-----	-----	------	-----	-----	------

Die Drosselung der

tubulär nicht

Versuch B (op cit Tab 3 S 551) — Mit Natrium

Inulinclearance
ml/minAusgeschiedenes Natrium
/ 30 min

Rechts	Links	Quotient R/L	Rechts	Links	Quotient R/L
--------	-------	--------------	--------	-------	--------------

507	570	1.02	1909	1127	1.69
-----	-----	------	------	------	------

Rechte Nierenarterie teilweise gedrosselt

453	620	0.73	1007	144	0.71
-----	-----	------	------	-----	------

Drosselung der Nierenarterie hat keinen Einfluss auf das tubuläre Verhalten und das

Nach diesem Versuch war anzunehmen daß ein gegebenes Diureticum die tubuläre Rückresorption nur bis zu einem gewissen Prozentsatz zu hemmen vermag daß aber dieser Prozentsatz weder von der Filtrationsgröße noch von der Ausgangslage abhängig ist und somit das ausgeschiedene Natrium dem filtrierten proportional bleibt

Es ist jedoch fraglich ob Ergebnisse akuter Experimente an gesunden Tieren (mit normaler tubulärer Funktion) sich auf den nierenkranken Menschen übertragen lassen Es schien uns deshalb angebracht die Verhältnisse bei Nierenpatienten mit verschiedenen Graden von herabgesetzter Filtration zu untersuchen Als Diureticum wurde Chlorothiazid gewählt Unsere bisherigen Resultate

lassen deutlich erkennen, daß bei solchen Patienten das Diureticum zu einer viel stärkeren prozentualen Hemmung der tubularen Rückresorption führt als beim Gesunden, was unter Umständen die Reduktion des filtrierten Natriums erheblich, wenn auch nicht in vollem Umfang kompensieren kann.

Es wurden nur Patienten ohne Ödeme untersucht, um den Einfluß tubulärer Faktoren wie z. B. sekundäre Hyperaldosteronismus auszuschließen.

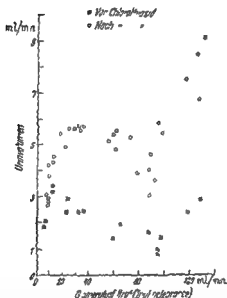
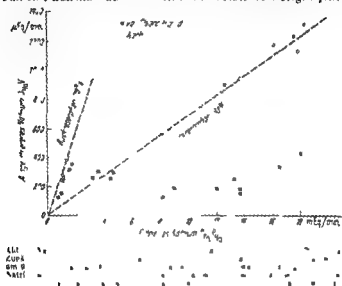


Abb. 1. Urineolumen vor und nach 500 g Chlorothalid i.v. bei Nierenpatienten mit verschiedener Filtrationsgröße. Deutliche Abschwächung des diuretischen Effektes erst unterhalb von 20 ml/min Filtrat, sonst keine mathematische Korrelation.

¹ Der Patient erhielt somit während der ganzen Prozedur 1230 $\mu\text{äq/min}$ 1,73 m² Natrium.

Bei diesen 8 Patienten schwankt die durchschnittliche *Inulin Clearance* zwischen 74 und 123 ml/min und wird durch die Chlorothiazid Injektion nicht signifikant beeinflusst.

Das *Urinvolumen* (Abb. 1) vor Chlorothiazid steht in keiner Beziehung zum Glomerulushilrat. Nach Chlorothiazid ist in jedem Fall eine Zunahme zu beobachten. Die Einzelwerte zeigen jedoch



eine erhebliche Streuung die irgendwelche mathematische Korrelation zum Filtrat mischiert und auf die Mitwirkung von Filtrationsfremden Faktoren hindeutet. Man kann höchstens sagen, daß die kleinste prozentuale Zunahme auch den niedrigsten Filtratwerten entspricht.

Die *Natriumausscheidung* vor Chlorothiazid steht auch nicht in Beziehung zur Filtration (Abb. 2). Nach Chlorothiazid kommt es in jedem Fall zu einem Anstieg der Natriurese. Die Korrelation zum Filtrat ist aber keine einfache. Die ausgeschiedene Natriummenge nimmt zunächst mit der filtrierten Menge etwas ab. Bei einer weiteren Abnahme des Filtrates kommt es jedoch — bis die Filtrationsgröße etwa 20 ml/min beträgt — nicht mehr zu einer signifikanten Reduktion der Natriumausscheidung. Dies läßt auf eine starke Hemmung der tubularen Rückresorption schließen. Der maximale blockierbare Anteil

der Natrium Rückresorption scheint aber unter diesen Bedingungen bei 30°, begrenzt zu sein, so daß eine weitere Abnahme der Filtration unterhalb 20 ml/min eine steile Abnahme der Natriurese hervorruft.

Die Kaliumausscheidung vor Chlorothiazid ist etwas unterschiedlich und weist auch keine Beziehung zur Filtrationsgröße

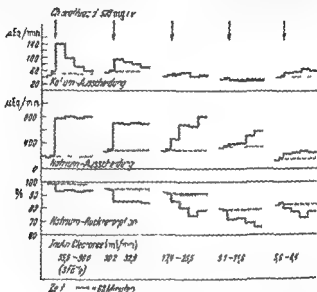


Abb 3 Verhalten der Kalium und Natrium Ausscheidung sowie der Natrium Rückresorption vor und nach Chlorothiazid bei 2 Fällen mit verschiedener Filtrationsgröße. Rasche Abschwächung des kaluretischen Effektes mit Abnahme der Filtration bei relativ gut erhaltener Natriurese (infolge stark verminderter Natrium Rückresorption)

auf. Nach Chlorothiazid kommt es in den Fällen mit gut erhaltener Filtration zu einer starken kurzdauernden Zunahme der Kaliumurese (Abb 3). In Fällen mit niedriger Filtration ist der kaluretische Effekt schwach oder fehlend, und zwar schon in einem Filtrationsbereich mit noch erheblicher Natriurese.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß eine Abnahme der glomerularen Filtration auf Chlorothiazid relativ nicht sehr ausgeprägt ist. Es persistiert und praktisch kein Primärharn zur Rückresorption gelangt (20), ist natürlich die Anwendung solcher Präparate sinnlos. Außerdem sprechen chronische Nierenkranke mit einer

beträchtlichen Azotämie auf Diuretica nur schwach an. Wenn man aber von diesen extremen Bedingungen absteht ist die gute Wirkung jedenfalls des Chlorothiazids erstaunlich. Die Diskrepanz zu den oben erwähnten Tierversperimenten steht möglicherweise mit dem Zustand der Tubuli bei Nierenkranken in Zusammenhang. Es ist anzunehmen, daß der Untergang der Glomeruli und der Tubuli annähernd parallel erfolgt. Jedenfalls werden bei chronischer Pyelonephritis, chronischer Glomerulonephritis und Nephroangiosklerose glomeruläre Filtration und PAH Clearance mehr oder weniger proportional reduziert, auch wenn signifikante Gruppenunterschiede (glomeruläre Filtration mehr bei glomerulären PAH Clearance mehr bei vaskulären Prozessen) sich feststellen lassen (21). Andererseits scheinen die erhaltenen Tubuli noch recht funktionstüchtig zu sein (2, 19). Es läßt sich z. B. tierexperimentell zeigen, daß bei einseitiger Schrumpfniere die tubuläre Fähigkeit zu konzentrieren und zu verdünnen intakt bleibt (5). Eine beträchtliche Streuung der tubulären Aktivität ist auch bei solchen Tieren nicht vorhanden (6). Daß beim Menschen die Schrumpfniere mit einer Hypokaliämie einhergeht, kann übrigens theoretisch auf Grund der verminderten Filtration erklärt werden (7). Wahrscheinlich sorgt beim Nierenkranken unter basalen Bedingungen eine kompensatorische Verminderung der tubulären Rückresorption für eine normale Natriumabscheidung.

Aber auch nach Verabreichung eines Diureticums scheint der Kompensationsmechanismus zu wirken, so daß die schon verminderte Rückresorption noch weiter herabgesetzt wird. Dieser Mechanismus bleibt z. Z. noch schwer verständlich. Es ist aber interessant, daß die relativ gut erhaltene Natriumse bei Nierenkranken teilweise auf Kosten der Kaliumse erfolgt. Das Fehlen einer signifikanten Kaliurese nach Chlorothiazid bei Patienten mit niedriger Filtration steht übrigens auch in einem gewissen Widerspruch zu den Tierversperimenten von DeWitt u. Mitarb. (9).

Die oben gemachten Feststellungen stehen in Einklang mit der klinischen Erfahrung, daß unter den Patienten mit nephrotischem Syndrom solche mit erniedrigter Filtration auf Steroide nicht wesentlich schlechter ansprechen als solche mit normalem Glomerulärfiltrat. Zwar kommt es vor, daß im Laufe einer ACTH Kur herabgesetzte Clearance etwas ansteigen, dies kann zum diuretischen Effekt beitragen (24). Ausschlaggebend bleibt aber für die Natriumse eine Herabsetzung der tubulären Rückresorption wie im folgenden Beispiel.

Pat M W 37jährig	Datum	Diurese ml/min	Glomerulus filtrat ml/min	Na Clearance ml/min	Rückresor- biertes Na (% vom filtrierten)	Nicht rück- resorbiertes Na
ACTH	19 III	0,35	13,6	0,069	99,5	0,5
	23 8	0,48	21,2	0,006	99,97	0,03
	27 8	0,28	19,2	0,004	99,98	0,02
	31 8	0,21	22,8	0,04	99,92	0,18
	2 9	1,73	37,0	1,34	96,3	3,6
	6 9	2,29	51	1,9	95,3	3,7
	11 9	1,60	37,5	1,0	97,3	2,7
	17 9	0,56	39,5	0,38	99,0	1,0

Diese Zahlen lassen erkennen, daß während das Glomerulusfiltrat progressiv eine 3—4fache Zunahme erfährt, der tubular nicht resorbierte Natrium Anteil ein zweiphasiges Verhalten zeigt während der ACTH nur eine starke Abnahme auf $\frac{1}{30}$ der Kontrollwerte, nach der Kur eine gewaltige Zunahme, so daß er vorübergehend das 7fache der Kontrollwerte erreicht. In anderen Fällen bleibt die Filtration trotz Diurese unverändert (24).

Bis jetzt haben wir vorwiegend den Einfluß einer verminderten Filtration besprochen. Es stellt sich die Frage, ob auch eine Schädigung der Tubuli die Ansprechbarkeit auf Diuretica verändern kann.

Eine tubuläre Läsion ist sicher im zweiten Stadium der Schorchniere sowie bei toxischen Nephropathien vorhanden (20, 22). Man nimmt einerseits an, daß sie die Rückdiffusion des Glomerulusfiltrates ins Interstitium begünstigt. Dies ist ein rein passiver Vorgang (kolloid-osmotischer Sog der Plasma-Eiweiße bei Schädigung der tubulären Barriere), welcher sich durch Diuretica nicht beeinflussen läßt. Andererseits ist im sog. polyurischen Stadium dieser Affektion die aktive Na- und Wasser-Rückresorption stark vermindert, was wiederum auf ein Versagen der tubulären Funktion hinweist. Daß die Wasser-Rückresorption bis auf 63% des Filtrates sinken kann wie bei einem persönlich beobachteten Fall (22), beweist, daß auch der sog. „obligate“ Anteil, welcher normalerweise 85% betragen soll (26), erheblich vermindert ist. Diuretica sind meines Wissens in diesem Stadium — aus naheliegenden Gründen — nie gegeben worden, es ist aber anzunehmen, daß sie wirkungslos bleiben würden.

2 Extrarenale Faktoren

Mit diesem Abschnitt rücken wir dem Kern des Problems näher, denn diese Faktoren sind, mehr als die renalen, in den meisten Fällen für die Ansprechbarkeit maßgebend. Vielfach sind es die

gleichen, welche eine Vermehrung der tubularen Rückresorption bewirkend für die Entstehung der Ödeme verantwortlich sind

Corticoiden auch Catecholamine sowie Angiotensin und ähnliche Stoffe daran beteiligt. Veränderungen des intrarenalen Blutdruckes (δ) und, zum mindesten im akuten Experiment, des Nierenvenendruckes (δ) spielen auch eine Rolle. Schließlich sind Störungen des Elektrolytgleichgewichtes ebenfalls umstände, die Ansprechbarkeit auf Diuretica zu verändern (1 12 16 17).

Wir können an dieser Stelle auf Einzelheiten nicht eingehen. Es sei nur betont, daß die Bedeutung der einzelnen Faktoren von Fall zu Fall äußerst verschieden ist.

Jedenfalls ist die Antwort auf Diuretica nicht nur bei verschiedenen Nierenkrankheiten, sondern auch bei verschiedenen Patienten mit der gleichen Nierenerkrankung und sogar beim gleichen Patienten in verschiedenen Stadien der Affektion sehr unterschiedlich. Diese Besonderheiten dürfen nicht außer acht gelassen werden, wenn einzelne Diuretica miteinander verglichen werden. Ganz auffallend sind z. B. die Unterschiede beim nephrotischen Syndrom, wie folgendes Beispiel zeigt.

Bei einer Patientin mit Lipoidnephrose haben wir vor einigen Jahren mit J. HODLER die Ansprechbarkeit auf ein mildes Diureticum, Calciumthiosulfat, vergleichend untersucht. Die gleiche Menge Calciumthiosulfat (3 g) wurde zu verschiedenen Stadien der Erkrankung injiziert.

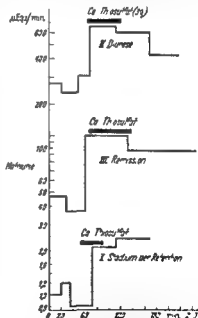


Abb. 4. Natriuretische Wirkung des Calciumthiosulfats bei einem Fall von Lipoidnephrose in drei verschiedenen Stadien. Die Natriurese nimmt je nach dem Stadium einen konstanten Prozentsatz zu.

I Auf der Höhe der Natrium und Wasser Retention, II während der Diurese, welche nach einer ACTH Kur auftrat, III nach abgeschlossener Diurese im Stadium der Ödemfreiheit

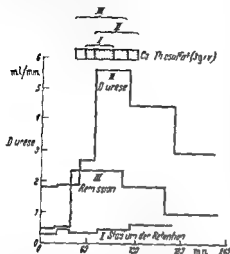


Abb 5 Diuretische Wirkung des Calciumthiosulfats beim gleichen Fall wie aus Abb 4 Kein Effekt im Stadium der Retention

Die Abb 4 läßt erkennen, daß in jedem Stadium die ausgeschiedenen Natriummengen nach Calciumthiosulfat um das 2—3fache ansteigen. In Stadium I ist jedoch die Kontrollausscheidung so gering, daß auch nach Calciumthiosulfat die Natriuresis unbedeutend bleibt. In folgedessen tritt in diesem Stadium auch keine Wasserdiurese auf (Abb 5). Dies im Gegensatz zu den anderen Versuchen (Stadium II und III), wo die Natriumausscheidung absolut gemessen beträchtlich

ist und um ein erfreuliches Quantum zunimmt. Dies entspricht der klinischen Erfahrung, daß Patienten mit Ödemen, die die kleinsten Mengen Natrium ausscheiden, auch am schwächsten auf Diuretika ansprechen.

Eine weitere Tatsache ist erwähnenswert. Bei Patienten, welche Natrium stark retinieren, kann nach Gabe eines Diureticums Kalium anstatt Natrium zur Ausscheidung gelangen. Diese Beobachtung zeigt wiederum, daß bei Anwendung eines bestimmten Diureticums das Verhältnis Natrium/Kalium im Urin sehr unterschiedlich sein kann, je nach dem Zustand des Patienten. Dies mahnt zur Vorsicht, wenn man diesbezüglich verschiedene Mittel vergleichen will.

II Klinische Anwendung der Diuretica bei Nierenkranken

sche Nephritiden im vorgerückten Stadium, die inadäquat behan-

delte akute Anurie die dekompensierte Hypertonie mit Nephrosklero-
se können mit Wasser und Salzretention einhergehen. Diuretica
sind jedoch nur bei bestimmten Gruppen indiziert:

- 1 Beim nephrotischen Syndrom
- 2 Bei gewissen chronischen Glomerulonephritiden
- 3 Bei Nephropathien mit kardialer Dekompensation
- 4 Chronische Hypertonien jeder Genese können versuchsweise
mit Diuretica der Chlorothiazidgruppe behandelt werden
(Blutdrucksenkung)

Ziffer 3 und 4 sollen an dieser Stelle gar nicht besprochen
werden (* Referate FRIEDBERG, HOLLANDER und LOOSE). Die
Anwendung von Diuretica bei azotämischen chronischen Nephri-
tiden mit Ödemen ist, sofern diese nicht kardial bedingt sind, nicht
vielversprechend. Immerhin ist in solchen Fällen ein Versuch mit
Chlorothiazid gerechtfertigt, falls die glomeruläre Filtration noch
ausreicht ist mit einer gewissen Diurese zu rechnen.

Mit dem nephrotischen Syndrom möchten wir uns etwas aus-
führlicher befassen.

Die Hauptrolle spielen bei der Behandlung des nephrotischen
Syndroms die Corticosteroide (13, 14). Bei günstigen Fällen können
diese Substanzen eine totale Remission herbeiführen. Bei andern
Fällen ist nur eine Besserung zu registrieren. Versager sind eher
selten, kommen aber vor.

Der Wirkungsmechanismus des ACTH und der Corticosteroide
ist komplexer Natur (24). Erstens muß man eine spezifische
Beeinflussung der glomerulären Permeabilität für Eiweiß an-
nehmen, so daß die Proteinurie abnimmt oder sogar verschwindet.
Zweitens ist ein Effekt auf die Bluteiweißkörper und die Fett-
fraktionen sicher vorhanden (Dunkungsgeschwindigkeit und Hyper-
lipämie nehmen ab). Drittens wirken die Corticosteroide diuretisch,
meistens nach 10—14 Tagen Behandlung. Daß es sich vorwiegend
um eine Verminderung der tubulären Natriumrückresorption
handelt, haben wir schon vorher erwähnt. Wie dies zustande
kommt ist aber noch unklar. Man kann sich vorstellen, daß nach
Absetzen einer 10tägigen ACTH Kur ein gewisser Hypocorticismus
zu Salz- und Wasser-Ausscheidung führt. Bei einer kontinuierlichen
Prednison-Therapie ist mit einer verminderten Bildung von
endogenen Steroiden zu rechnen. Es ist aber erstaunlich, daß nur
die Glucocorticoide diese diuretische Eigenschaft besitzen. Viel-
leicht besteht schon normalerweise ein Synergismus zwischen
Mineralo- und Glucocorticoiden. Nach THIELFELT und BONGIO-
VANNI (10) wäre eine gewisse Hydrocortison-Konzentration im
Blut notwendig, damit das Aldosteron seine Wirkung entfalten

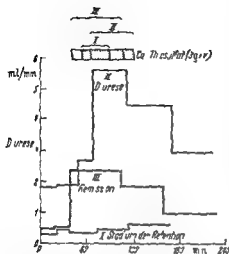


Abb 5 Diuretische Wirkung des Calciumthiosulfats beim gleichen Fall wie auf Abb 4 kein Effekt im Stadium der Retention

ist und um ein erfreuliches Quantum zunimmt. Dies entspricht der klinischen Erfahrung, daß Patienten mit Ödemen die die kleinsten Mengen Natrium ausscheiden auch am schwachsten auf Diuretica ansprechen.

Eine weitere Tatsache ist erwähnenswert. Bei Patienten, welche Natrium stark retinieren, kann nach Gabe eines Diureticums Kalium anstatt Natrium zur Ausscheidung gelangen. Diese Beobachtung zeigt wiederum, daß bei Anwendung eines bestimmten Diureticums das Verhältnis Natrium/Kalium im Urin sehr unterschiedlich sein kann, je nach dem Zustand des Patienten. Dies mahnt zur Vorsicht, wenn man diesbezüglich verschiedene Mittel vergleichen will.

II Klinische Anwendung der Diuretica bei Nierenkranke

Ödeme kommen bei verschiedenen Nierenerkrankungen vor. Am häufigsten und am stärksten ausgebildet sind sie beim nephrotischen Syndrom. Aber auch die akute Nephritis, gewisse chronische Nephritiden im vorgerückten Stadium, die inadäquat behan-

Die Abb 4 läßt erkennen, daß in jedem Stadium die ausgeschiedenen Natriummengen nach Calciumthiosulfat um das 2—3fache ansteigen. In Stadium I ist jedoch die Kontrollausscheidung so gering, daß auch nach Calciumthiosulfat die Natriuresis unbedeutend bleibt. Infolgedessen tritt in diesem Stadium auch keine Wasserdurese auf (Abb 5). Dies im Gegensatz zu den anderen Versuchen (Stadium II und III), wo die Natriumausscheidung, absolut gemessen, beträchtlich

d
s
I

- 1 Beim nephrotischen Syndrom
- 2 Bei gewissen chronischen Glomerulonephritiden
- 3 Bei Nephropathien mit kardialer Dekompensation
- 4 Chronische Hypertoniem jeder Genese können versuchsweise mit Diuretica der Chlorothiazidgruppe behandelt werden (Blutdrucksenkung)

Ziffer 3 und 4 sollen an dieser Stelle gar nicht besprochen werden (s. Referate FRIEDBERG HOLLANDER und LOOSE). Die Anwendung von Diuretica bei azotämischen chronischen Nephritiden mit Ödemen ist, sofern diese nicht kardial bedingt sind nicht vielversprechend. Immerhin ist in solchen Fällen ein Versuch mit Chlorothiazid gerechtfertigt. Falls die glomeruläre Filtration noch ausreicht, ist mit einer gewissen Diurese zu rechnen.

Mit dem nephrotischen Syndrom mochten wir uns etwas ausführlicher befassen.

Die Hauptrolle spielen bei der Behandlung des nephrotischen Syndroms die Corticosteroide (13, 14). Bei günstigen Fällen können diese Substanzen eine totale Remission herbeiführen. Bei andern Fällen ist nur eine Besserung zu registrieren. Versager sind eher selten, kommen aber vor.

Der Wirkungsmechanismus des ACTH und der Corticosteroide ist komplexer Natur (21). Erstens muß man eine spezifische Beeinflussung der glomerulären Permeabilität für Eiweiß annehmen, so daß die Proteinurie abnimmt oder sogar verschwindet. Zweitens ist ein Effekt auf die Bluteiweißkörper und die Fettfraktionen sicher vorhanden (Senkungsgeschwindigkeit und Hyperlipämie nehmen ab). Drittens wirken die Corticosteroide diuretisch, meistens nach 10—14 Tagen Behandlung. Daß es sich vorwiegend um eine Verminderung der tubulären Natriumrückresorption handelt, haben wir schon vorher erwähnt. Wie dies zustande

die Glucocorticoide diese diuretische Eigenschaft besitzen. Vielleicht besteht schon normalerweise ein Synergismus zwischen Mineralo- und Glucocorticoiden. Nach FRIEDLIN und BONGIO VANNI (10) wäre eine gewisse Hydrocortisonkonzentration im Blut notwendig, damit das Aldosteron seine Wirkung entfalten

I Auf der Höhe der Natrium und Wasser Retention II während der Diurese welche nach einer ACTH Kur auftrat III nach abgeschlossener Diurese im Stadium der Ödemfreiheit

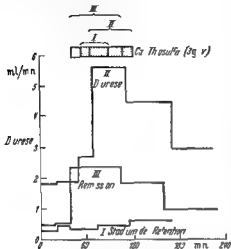


Abb 5 Diurese Wirkung des Calciumthiosulfats beim gleichen Fall wie auf Abb 4. Kein Effekt im Stadium der Retention

Die Abb 4 läßt erkennen daß in jedem Stadium die ausgeschiedenen Natriummengen nach Calciumthiosulfat um das 2—3fache ansteigen. In Stadium I ist jedoch die Kontrollausscheidung so gering daß auch nach Calciumthiosulfat die Natriuresis unbedeutend bleibt. In folgedessen tritt in diesem Stadium auch keine Wasserdiurese auf (Abb 5). Dies im Gegensatz zu den anderen Versuchen (Stadium II und III) wo die Natriumausscheidung absolut gemessen beträchtlich

ist und um ein erfreuliches Quantum zunimmt. Dies entspricht der klinischen Erfahrung daß Patienten mit Ödemen die die kleinsten Mengen Natrium ausscheiden auch am schwächsten auf Diuretica ansprechen.

Eine weitere Tatsache ist erwähnenswert. Bei Patienten welche Natrium stark retinieren kann nach Gabe eines Diureticums Kalium anstatt Natrium zur Ausscheidung gelangen. Diese Beobachtung zeigt wiederum daß bei Anwendung eines bestimmten Diureticums das Verhältnis Natrium/Kalium im Urin sehr unterschiedlich sein kann je nach dem Zustand des Patienten. Dies mahnt zur Vorsicht wenn man diesbezüglich verschiedene Mittel vergleichen will.

II Klinische Anwendung der Diuretica bei Nierenkranken

sche Nephritiden im vorgerückten Stadium die inadäquat = an

Am
ro
ni

protrahierten Cortico Therapie Hydrochlorothiazid verabreichen mußten. Das Präparat wurde wöchentlich 1—2 Tage gegeben. Jedesmal erfolgte eine gute Diurese. Nach einigen Monaten konnte schließlich die Patientin in Remission entlassen werden.

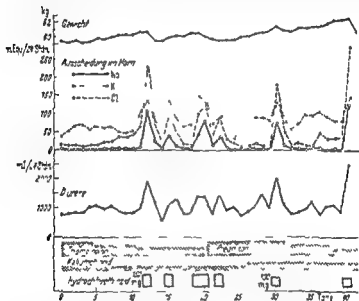


Abb. 7 Intermittierende diuretische Behandlung einer Lipidnephrose mit Hydrochl. in Ulazil (Kalrez) im Laufe einer protrahierten Cortico-Therapie

Zusammenfassung

Die Ansprechbarkeit auf Diuretica ist bei Nierenkranken von verschiedenen Faktoren abhängig. Diese Faktoren lassen sich in renale und extrarenale einteilen.

Unter den renalren Faktoren spielt eine chronische Reduktion der glomerulären Filtration bei der Chlorothiazid Diurese keine ausschlaggebende Rolle.

uretisch

— — —

—

protrahierten Cortico Therapie Hydrochlorothiazid verabreichen mußten. Das Präparat wurde wöchentlich 1—2 Tage gegeben. Jedesmal erfolgte eine gute Diurese. Nach einigen Monaten konnte schließlich die Patientin in Remission entlassen werden.

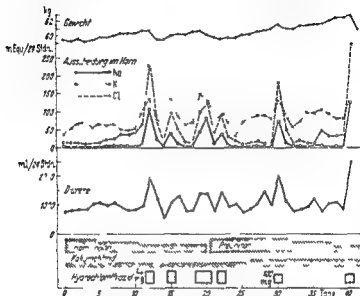


Abb. 7. Intermittierende diuretische Behandlung einer Lipoidnephrose mit Hydrochlorothiazid (Haldex) im Laufe einer protrahierten Cortico-Therapie.

Zusammenfassung

Die Ansprechbarkeit auf Diuretica ist bei Nierenkranken von verschiedenen Faktoren abhängig. Diese Faktoren lassen sich in renale und extrarenale einteilen.

Unter den renalren Faktoren spielt eine chronische Reduktion der glomerulären Filtration bei der Chlorothiazid-Diurese keine ausschlaggebende Rolle, solange die Inulin-Clearance nicht unterhalb von 15–20 ml/min sinkt. Dagegen bei einer Filtration von 5–10 ml/min läßt sich immer noch mit Chlorothiazid ein schwacher aber deutlicher diuretischer Effekt erzeugen. Unter diesen Umständen wirkt Chlorothiazid kaum noch kaliuretisch.

chlorothiazid und schwenkt 10 kg Ödeme in 12 Tagen aus. Es wird erst dann mit der Cortico Therapie begonnen. Im zweiten Fall (eine 48jährige Frau) konnte zunächst mit Prednison eine

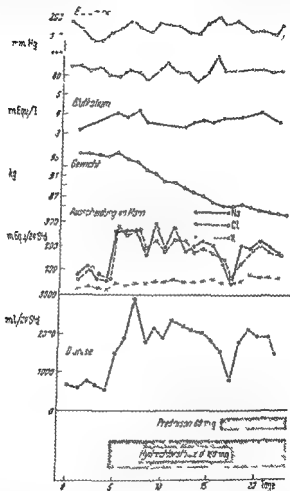


Abb. 6. Starke diuretische und saluretische Wirkung des Hydrochlorothiazids (Fudrex) in einem unbehandelten Fall von nephrotischem Syndrom

Ausschwemmung der Ödeme erzielt werden. In der Folge bestand jedoch eine starke Neigung zu Wasseransammlung, die Proteinurie war immer noch beträchtlich, so daß wir neben einer

10 EBERLEIN W P and A M BONGIOVANNI J Clin Invest 17
889 (1938) — 11 — 12 — 13 — 14 — 15 — 16 — 17 — 18 — 19 — 20 — 21 — 22 — 23 — 24 — 25 — 26 — 27 — 28 — 29 — 30 — 31 — 32 — 33 — 34 — 35 — 36 — 37 — 38 — 39 — 40 — 41 — 42 — 43 — 44 — 45 — 46 — 47 — 48 — 49 — 50 — 51 — 52 — 53 — 54 — 55 — 56 — 57 — 58 — 59 — 60 — 61 — 62 — 63 — 64 — 65 — 66 — 67 — 68 — 69 — 70 — 71 — 72 — 73 — 74 — 75 — 76 — 77 — 78 — 79 — 80 — 81 — 82 — 83 — 84 — 85 — 86 — 87 — 88 — 89 — 90 — 91 — 92 — 93 — 94 — 95 — 96 — 97 — 98 — 99 — 100 — 101 — 102 — 103 — 104 — 105 — 106 — 107 — 108 — 109 — 110 — 111 — 112 — 113 — 114 — 115 — 116 — 117 — 118 — 119 — 120 — 121 — 122 — 123 — 124 — 125 — 126 — 127 — 128 — 129 — 130 — 131 — 132 — 133 — 134 — 135 — 136 — 137 — 138 — 139 — 140 — 141 — 142 — 143 — 144 — 145 — 146 — 147 — 148 — 149 — 150 — 151 — 152 — 153 — 154 — 155 — 156 — 157 — 158 — 159 — 160 — 161 — 162 — 163 — 164 — 165 — 166 — 167 — 168 — 169 — 170 — 171 — 172 — 173 — 174 — 175 — 176 — 177 — 178 — 179 — 180 — 181 — 182 — 183 — 184 — 185 — 186 — 187 — 188 — 189 — 190 — 191 — 192 — 193 — 194 — 195 — 196 — 197 — 198 — 199 — 200 — 201 — 202 — 203 — 204 — 205 — 206 — 207 — 208 — 209 — 210 — 211 — 212 — 213 — 214 — 215 — 216 — 217 — 218 — 219 — 220 — 221 — 222 — 223 — 224 — 225 — 226 — 227 — 228 — 229 — 230 — 231 — 232 — 233 — 234 — 235 — 236 — 237 — 238 — 239 — 240 — 241 — 242 — 243 — 244 — 245 — 246 — 247 — 248 — 249 — 250 — 251 — 252 — 253 — 254 — 255 — 256 — 257 — 258 — 259 — 260 — 261 — 262 — 263 — 264 — 265 — 266 — 267 — 268 — 269 — 270 — 271 — 272 — 273 — 274 — 275 — 276 — 277 — 278 — 279 — 280 — 281 — 282 — 283 — 284 — 285 — 286 — 287 — 288 — 289 — 290 — 291 — 292 — 293 — 294 — 295 — 296 — 297 — 298 — 299 — 300 — 301 — 302 — 303 — 304 — 305 — 306 — 307 — 308 — 309 — 310 — 311 — 312 — 313 — 314 — 315 — 316 — 317 — 318 — 319 — 320 — 321 — 322 — 323 — 324 — 325 — 326 — 327 — 328 — 329 — 330 — 331 — 332 — 333 — 334 — 335 — 336 — 337 — 338 — 339 — 340 — 341 — 342 — 343 — 344 — 345 — 346 — 347 — 348 — 349 — 350 — 351 — 352 — 353 — 354 — 355 — 356 — 357 — 358 — 359 — 360 — 361 — 362 — 363 — 364 — 365 — 366 — 367 — 368 — 369 — 370 — 371 — 372 — 373 — 374 — 375 — 376 — 377 — 378 — 379 — 380 — 381 — 382 — 383 — 384 — 385 — 386 — 387 — 388 — 389 — 390 — 391 — 392 — 393 — 394 — 395 — 396 — 397 — 398 — 399 — 400 — 401 — 402 — 403 — 404 — 405 — 406 — 407 — 408 — 409 — 410 — 411 — 412 — 413 — 414 — 415 — 416 — 417 — 418 — 419 — 420 — 421 — 422 — 423 — 424 — 425 — 426 — 427 — 428 — 429 — 430 — 431 — 432 — 433 — 434 — 435 — 436 — 437 — 438 — 439 — 440 — 441 — 442 — 443 — 444 — 445 — 446 — 447 — 448 — 449 — 450 — 451 — 452 — 453 — 454 — 455 — 456 — 457 — 458 — 459 — 460 — 461 — 462 — 463 — 464 — 465 — 466 — 467 — 468 — 469 — 470 — 471 — 472 — 473 — 474 — 475 — 476 — 477 — 478 — 479 — 480 — 481 — 482 — 483 — 484 — 485 — 486 — 487 — 488 — 489 — 490 — 491 — 492 — 493 — 494 — 495 — 496 — 497 — 498 — 499 — 500 — 501 — 502 — 503 — 504 — 505 — 506 — 507 — 508 — 509 — 510 — 511 — 512 — 513 — 514 — 515 — 516 — 517 — 518 — 519 — 520 — 521 — 522 — 523 — 524 — 525 — 526 — 527 — 528 — 529 — 530 — 531 — 532 — 533 — 534 — 535 — 536 — 537 — 538 — 539 — 540 — 541 — 542 — 543 — 544 — 545 — 546 — 547 — 548 — 549 — 550 — 551 — 552 — 553 — 554 — 555 — 556 — 557 — 558 — 559 — 560 — 561 — 562 — 563 — 564 — 565 — 566 — 567 — 568 — 569 — 570 — 571 — 572 — 573 — 574 — 575 — 576 — 577 — 578 — 579 — 580 — 581 — 582 — 583 — 584 — 585 — 586 — 587 — 588 — 589 — 590 — 591 — 592 — 593 — 594 — 595 — 596 — 597 — 598 — 599 — 600 — 601 — 602 — 603 — 604 — 605 — 606 — 607 — 608 — 609 — 610 — 611 — 612 — 613 — 614 — 615 — 616 — 617 — 618 — 619 — 620 — 621 — 622 — 623 — 624 — 625 — 626 — 627 — 628 — 629 — 630 — 631 — 632 — 633 — 634 — 635 — 636 — 637 — 638 — 639 — 640 — 641 — 642 — 643 — 644 — 645 — 646 — 647 — 648 — 649 — 650 — 651 — 652 — 653 — 654 — 655 — 656 — 657 — 658 — 659 — 660 — 661 — 662 — 663 — 664 — 665 — 666 — 667 — 668 — 669 — 670 — 671 — 672 — 673 — 674 — 675 — 676 — 677 — 678 — 679 — 680 — 681 — 682 — 683 — 684 — 685 — 686 — 687 — 688 — 689 — 690 — 691 — 692 — 693 — 694 — 695 — 696 — 697 — 698 — 699 — 700 — 701 — 702 — 703 — 704 — 705 — 706 — 707 — 708 — 709 — 710 — 711 — 712 — 713 — 714 — 715 — 716 — 717 — 718 — 719 — 720 — 721 — 722 — 723 — 724 — 725 — 726 — 727 — 728 — 729 — 730 — 731 — 732 — 733 — 734 — 735 — 736 — 737 — 738 — 739 — 740 — 741 — 742 — 743 — 744 — 745 — 746 — 747 — 748 — 749 — 750 — 751 — 752 — 753 — 754 — 755 — 756 — 757 — 758 — 759 — 760 — 761 — 762 — 763 — 764 — 765 — 766 — 767 — 768 — 769 — 770 — 771 — 772 — 773 — 774 — 775 — 776 — 777 — 778 — 779 — 780 — 781 — 782 — 783 — 784 — 785 — 786 — 787 — 788 — 789 — 790 — 791 — 792 — 793 — 794 — 795 — 796 — 797 — 798 — 799 — 800 — 801 — 802 — 803 — 804 — 805 — 806 — 807 — 808 — 809 — 810 — 811 — 812 — 813 — 814 — 815 — 816 — 817 — 818 — 819 — 820 — 821 — 822 — 823 — 824 — 825 — 826 — 827 — 828 — 829 — 830 — 831 — 832 — 833 — 834 — 835 — 836 — 837 — 838 — 839 — 840 — 841 — 842 — 843 — 844 — 845 — 846 — 847 — 848 — 849 — 850 — 851 — 852 — 853 — 854 — 855 — 856 — 857 — 858 — 859 — 860 — 861 — 862 — 863 — 864 — 865 — 866 — 867 — 868 — 869 — 870 — 871 — 872 — 873 — 874 — 875 — 876 — 877 — 878 — 879 — 880 — 881 — 882 — 883 — 884 — 885 — 886 — 887 — 888 — 889 — 890 — 891 — 892 — 893 — 894 — 895 — 896 — 897 — 898 — 899 — 900 — 901 — 902 — 903 — 904 — 905 — 906 — 907 — 908 — 909 — 910 — 911 — 912 — 913 — 914 — 915 — 916 — 917 — 918 — 919 — 920 — 921 — 922 — 923 — 924 — 925 — 926 — 927 — 928 — 929 — 930 — 931 — 932 — 933 — 934 — 935 — 936 — 937 — 938 — 939 — 940 — 941 — 942 — 943 — 944 — 945 — 946 — 947 — 948 — 949 — 950 — 951 — 952 — 953 — 954 — 955 — 956 — 957 — 958 — 959 — 960 — 961 — 962 — 963 — 964 — 965 — 966 — 967 — 968 — 969 — 970 — 971 — 972 — 973 — 974 — 975 — 976 — 977 — 978 — 979 — 980 — 981 — 982 — 983 — 984 — 985 — 986 — 987 — 988 — 989 — 990 — 991 — 992 — 993 — 994 — 995 — 996 — 997 — 998 — 999 — 1000

Arch Hyg 261 62 (1937)

29 WESSON L C W P ANDERSON and H W SMITH Bull N Y Acad
Med 11 546 (1944) — 30 WESTON R E and J D FISCHER J Clin
Invest 27 561 (1949) — 31 WINZ H Helvet physiol pharmacol acta
14 313 (1957)

Diskussion

KLEINSCHMIDT Herr BRUNNER hat in meinem Institut bei Latenten
experimentelle Niereninsuffizienzen erzeugt um die Wirkung von Diuretica

KLEINSCHMIDT Es ist ja früher von amerikanischer Seite bei der
akuten Niereninsuffizienz empfohlen worden Mannit in etwa 10%iger

REICH Bei akuter Anurie ist ein osmotisches Diureticum wirkunglos

Fallen kommt die Anwendung von Diuretica im engeren Sinn in Frage
Unter diesen ist der Chlorothiazid Gruppe der Vorzug zu geben

Summary

The responsiveness to diuretics of patients with renal disease depends on several factors renal and extrarenal

slight but definite increase in sodium and water excretion while the kaliuretic effect is no longer present

More important for the responsiveness to diuretics are extrarenal factors like aldosterone which may enhance the tubular reabsorption of sodium and make diuretics less effective

Diuretics are most useful in the treatment of the nephrotic syndrome ACTH prednisone and triamcinolone act not only as diuretics but may influence specifically the glomerular lesions Among diuretics in the proper sense chlorothiazide and its derivatives are to be preferred

Résumé

La sensibilité aux diurétiques de malades atteints d'affections rénales dépend de divers facteurs rénaux et extra rénaux

Parmi les premiers la réduction chronique de la filtration glomérulaire

d'effet kaliurétique

Pour la sensibilité aux diurétiques les facteurs extraréniaux sont bien

Literatur

V $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$ $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$ $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$ $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$

Ähnlichen hat es bei anderen Stoffen der Welt werden mit dem Wald.

welcher Grad von Schädigung bei den Tieren vorliegt?

KUSCHINSKY Nach 4–6 Wochen war eine Niereninsuffizienz eingetreten. Die Schädigung war bei den Ratten ziemlich eindeutig.

SAHN: Hatten Sie Reststückeloff-Steigerung?

KULSCINSKY Da die Blutharnstoffwerte waren auf das 2—3fache erhöht

zuführen ist.

SARRI: Bei Negationen das ist doch kaum möglich?

D_f	H	R	α_{eff}	L	N	L_{eff}	τ	μ
-------	-----	-----	-----------------------	-----	-----	------------------	--------	-------

It is not clear whether the authors intended to suggest that the use of the term "disability" is inappropriate, or that the term "disability" is not a social construct. The authors do not provide any evidence to support their claim that the term "disability" is not a social construct. The term "disability" is a social construct because it is a label that is used to describe a person's condition, and it is a label that is used to describe a person's condition in a way that is based on social norms and values. The term "disability" is a social construct because it is a label that is used to describe a person's condition in a way that is based on social norms and values. The term "disability" is a social construct because it is a label that is used to describe a person's condition in a way that is based on social norms and values.

Page 9 of 10

1998

—

HEINTZ: Prof. REUBI ist auf die verschiedensten ...

REUBI: Es war ein terminaler Zustand mit Ödemen. Es waren häufige Ödeme, Ascites vor allem, und deswegen habe ich das versucht.

HEINTZ: Sie haben in einem Bild gezeigt, daß ein Anstieg des Reststickstoffs — sehr gering — auftrat. Ich wollte erwähnen, daß wir dies öfters beobachtet haben, besonders bei Patienten am Rande der Niereninsuffizienz, also z. B. bei chronischer Nephritis, bei welchen wir zur Blutdrucksenkung Chlorothiazid gaben. Auch bei malignen Sklerosen am Rande der Niereninsuffizienz haben wir das gesehen.

REUBI: Es hat für mich keine große Bedeutung, ob der Reststickstoff 100 oder 110 mg % beträgt. Und wenn Sie Chlorothiazid weitergeben, findet in den meisten Fällen kein weiterer Anstieg statt, sondern der Reststickstoff wird sich entweder stabilisieren oder wieder sinken. Das sieht man nämlich bei Patienten mit Hypertonie, die mit solchen Mitteln behandelt werden. Für mich ist das keine Kontraindikation.

HEINTZ: Nicht ein Reststickstoffanstieg von 100 auf 110 mg %, aber man kann doch z. B. auch einen Anstieg von 50 auf 90 mg % beobachten.

REUBI: Das habe ich noch nie gesehen, wenn nicht andere Faktoren mitspielen.

HEINTZ: ...

REUBI: ...

HEINTZ: ...

REUBI: ...

HEINTZ: ...

REUBI: ...

HEINTZ: ...

REUBI: ...

HEINTZ: ...

REUBI: ...

HEINTZ: ...

REUBI: ...

HEINTZ: ...

REUBI: ...

HEINTZ: ...

REUBI: ...

HEINTZ: ...

REUBI: ...

HEINTZ: ...

REUBI: ...

HEINTZ: ...

REUBI: ...

HEINTZ: ...

The antihypertensive actions of mercurial, thiazide, and spiro lactone diuretics

By

WILLIAM HOLLANDER, ARAM V. CHOBANIAN and ROBERT W. WILKINS

Introduction

A number of diuretic agents such as chlorothiazide hydrochlorothiazide and the organic mercurials have been shown to be useful not only in congestive heart failure but also in arterial hypertension (1-11). The exact manner in which these agents lower blood pressure has not been clearly established. Studies in our laboratory have indicated that the antihypertensive effect of these agents is not due solely to a loss of body sodium (4, 8, 10, 11). The metabolic studies which support such a conclusion are reviewed in the present report. In addition the antihypertensive actions of a new group of diuretic compounds the steroidal lactones are described.

Procedure and results

The temporal relationship of the antihypertensive action of chlorothiazide to its effect on sodium and potassium excretion is shown in Fig. 1.

A reduction in blood pressure occurred after oral chlorothiazide

and were present on the first day of chlorothiazide administration whereas the losses of body potassium occurred gradually over a period of 5 days. During these periods the net losses of sodium and potassium were 170 meq and 136 meq respectively.

When chlorothiazide was withdrawn and the daily intake of sodium was reduced to only 9 meq on the 12th metabolic day the blood pressure did not rise but remained at the previous level of reduction. During this period the negative sodium balance previously caused by chlorothiazide persisted but the cumulative negative balance of potassium disappeared.

chlorothiazide to make a comparison. I should not say that the mercurials never produce a good diuresis in nephrotic syndrome.

REUBI: I would not say that the mercurials do not produce a diuresis. I said that they can produce some diuresis, but that the tolerance to these drugs is usually poor.

CH. K. FRIEDBERG: My experience is that if you get a good diuresis it generally does not harm renal function. Difficulty sometimes arises when mercurial diuretics are repeated even though there has been no satisfactory response.

REUBI: Of course you can occasionally get a good response with

mercurials.

The antihypertensive actions of mercurial, thiazide, and spiro lactone diuretics

By

WILLIAM HOLLANDER, ARAM V CHOBANIAN and ROBERT W WILKINS

Introduction

A number of diuretic agents such as chlorothiazide hydrochlorothiazide and the organic mercurials have been shown to be useful not only in congestive heart failure but also in arterial hypertension (1-11). The exact manner in which these agents lower blood pressure has not been clearly established. Studies in

described

Procedure and results

The temporal relationship of the antihypertensive action of chlorothiazide to its effect on sodium and potassium excretion is shown in Fig. 1.

A reduction in blood pressure occurred after oral chlorothiazide

and were greatest on the first day of chlorothiazide administration whereas the period of 5 d and potassium

When chlorothiazide was withdrawn and the daily intake of

ously caused by chlorothiazide persisted but the cumulative negative balance of potassium disappeared.

RUBI: Es sind ganz andere Vorgänge, welche zur Ausscheidung von Harnstoff oder von Harnsäure in der Niere führen. Sie haben im zweiten Fall mit einer erheblichen aktiven Rückresorption zu tun, die sich durch verschiedene Pharmaka hemmen läßt, und im ersten Fall nicht. Man kann ohne weiteres verstehen, daß es nicht parallelgeht.

chlorothiazide to make a comparison, I should not say that the mercurials never produce a good diuresis in nephrotic syndrome.

RUBI: I would not say that the mercurials do not produce a diuresis. I said that they can produce some diuresis, but that the tolerance to these drugs is usually poor.

CH. K. FRIEDBERG: My experience is that if you get a good diuresis, it generally does not harm renal function. Difficulty sometimes arises when mercurial diuretics are repeated even though there has been no satisfactory response.

RUBI: Of course, you can occasionally get a good response with mercurials, but in my experience the chlorothiazide group shows greater efficacy, and the tolerance of the patient is much better. You probably

mercurials

comment: Es macht aus Friedberg's eigener Diskussion ist, daß entgegen

The antihypertensive actions of mercurial, thiazide, and spiro lactone diuretics

By

WILLIAM HOLLANDER, ARAM V CHOBANIAN and ROBERT W WILKINS

Introduction

A number of diuretic agents such as chlorothiazide hydrochlorothiazide and the organic mercurials have been shown to be useful not only in congestive heart failure but also in arterial hypertension (1-11). The exact manner in which these agents lower blood pressure has not been clearly established. Studies in our laboratory have indicated that the antihypertensive effect of these agents is not due solely to a loss of body sodium (4, 8, 10, 11). The metabolic studies which support such a conclusion are reviewed in the present report. In addition the antihypertensive actions of a new group of diuretic compounds the steroidal lactones are described.

Procedure and results

The temporal relationship of the antihypertensive action of chlorothiazide to its effect on sodium and potassium excretion is shown in Fig. 1.

A reduction in blood pressure occurred after oral chlorothiazide during a moderately high sodium intake and was associated with



whereas the losses of body potassium occurred gradually over a period of 5 days. During these periods the net losses of sodium and potassium were 170 meq and 136 meq respectively.

When chlorothiazide was withdrawn and the daily intake sodium was reduced to only 9 meq on the 12th metabolic day, blood pressure did not rise but remained at the previous level. During this period the negative sodium balance solely caused by chlorothiazide persisted but the cumulative negative balance of potassium disappeared.

Following the reinstitution of chlorothiazide on the 19th metabolic day, additional losses of body sodium and potassium occurred, but without further reduction in blood pressure

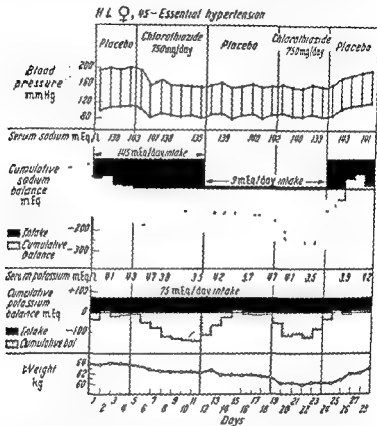


Fig 1. Chart showing the effect of oral chlorothiazide on sodium and potassium balance in a patient with essential hypertension

After again withdrawing chlorothiazide, but at the same time increasing the daily sodium intake to 145 meq, the blood pressure increased to the pre treatment level while the sodium and potassium balances returned to or above the control values

These and other similar metabolic studies (8, 10, 11) indicate that the antihypertensive effect of chlorothiazide is initiated by a saluresis and can be maintained after the withdrawal of the drug by a reduced sodium intake

The antihypertensive action of the mercurial diuretics also appears to be quite similar to that of chlorothiazide. Thus in Fig 2 the effects of intravenous mercaptomerin are shown on the blood pressure and sodium balance in a hypertensive subject.

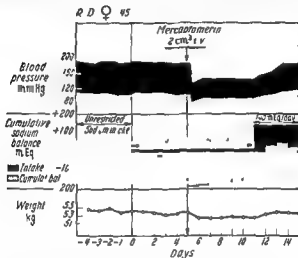


Fig 2 Chart showing the effect of intravenous mercaptomerin on blood pressure and sodium balance in a patient with essential hypertension

During a restricted sodium intake and about 16 hrs after the administration of mercaptomerin a striking reduction in blood pressure occurred and was associated with a net sodium loss of 182 meq. The hypotensive effect of this mercurial, like that of chlorothiazide, persisted until the negative balance, which could be maintained by marked sodium restriction, reverted to and above control values following an increase of the sodium intake from 11 to 145 meq per day.

Thus a reduction in body sodium apparently is capable of maintaining the hypotensive effect of chlorothiazide or of mercurial diuretics. However, experiments such as the one shown in Fig 3 indicate that sodium depletion may not be the sole cause of the antihypertensive action of these compounds. Fig 11 shows that chlorothiazide continued to exert a hypotensive effect even when fluorohydrocortisone was added to the chlorothiazide on the 14th metabolic day and counteracted the natriuretic effect of the

the diuretic effect of chlorothiazide include a reduction in glomerular filtration rate and an increase in aldosterone activity

	Duration	B.P.	Wgt (kg)	Body Wt /kg Wgt	Serum (mEq/l)			
					K	Na	CO ₂	CL
Control	4 Wks	190/100	64.5	32.4	3.9	137	24	104
Rauwolfia	6 Wks	190/95	65.9	32.8	4.2	138	26	104
Chlorothiazide + Rauwolfia	8 Wks	130/80	66.2	34.3	2.8	141	28	99

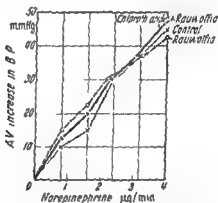


Fig 5 Chart showing the effect of chlorothiazide on the reactivity of the blood pressure to norepinephrine in a subject with essential hypertension

Chlorothiazide is a "selective" diuretic in the sense that it lowers blood pressure in normotensive subjects. These compounds might lower blood pressure by interfering with some pressor mechanism possibly located in the kidney. Although preliminary observations suggested that chlorothiazide might depress serum renin, subsequent studies have not substantiated

pressure to norepinephrine. In these experiments chlorothiazide given alone (Fig 4) for 8 weeks and in combination with Rauwolfia (Fig 5) for 8 weeks did not alter significantly the reactivity

of the blood pressure to increasing doses of norepinephrine in spite of the fact that it did exert a striking hypotensive effect. However it is noteworthy in Fig 4 that early in contrast to

Table 2 *Comparative effects of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the blood pressure of 62 hypertensive subjects*

Drugs	No of cases	Average B P reduction (mm Hg)	Range of B P reduction (mm Hg)	Average diuretic dosage (mg/day)	Diuretic dose range (mg/day)
Chlorothiazide alone	18	18/10	15/10-60/20	750	375-1000
Hydrochlorothiazide alone	19	24/14	20/10-70/30	75	37.5-100
Other antihypertensive drugs					
+ Chlorothiazide	43	32/18	20/10-60/20	750	250-1000
+ Hydrochlorothiazide	43	34/22	20/15-80/40	75	25.0-100

late in the course of therapy with chlorothiazide its hypotensive effect was associated with a decrease in the blood pressure responses to norepinephrine. These early changes in vascular reactivity might well be related to a reduction in body sodium.

The mode of action of hydrochlorothiazide on the blood pressure as indicated by clinical observations and metabolic studies is entirely similar to that of chlorothiazide. However mg for mg hydrochlorothiazide appears to be about ten times more potent than chlorothiazide both as a diuretic and antihypertensive agent.

The comparative blood pressure and blood chemical

Table 3 *Comparative effects of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the blood chemistry of 33 hypertensive subjects*

	Control	Chloro	Hydro ¹
Serum Na (meq/l)			
Average	142	141	141
Range	138-148	134-140	134-144
Serum K (meq/l)			
Average	4.2	3.7	3.7
Range	3.8-4.8	2.1-4.7	2.2-4.5
Serum CO ₂ Content (vol %)			
Average	28.1	30.4	30.6
Range	25-32	25-36	25-36
Serum Cl (meq/l)			
Average	103	99	99
Range	99-109	94-104	92-103
B U N (mg %)			
Average	21	21	21
Range	9-34	9-40	12-42

¹ Av Dose 750 mg/day
(range = 250-1000 mg/day)

² Av Dose 75 mg/day
(range = 25-100 mg/day)

effects of blood pressure reduction in the treatment of essential hypertension

compounds the average reduction in blood pressure was slightly but significantly greater during the hydrochlorothiazide than during the chlorothiazide treatment. In about 1 out of 10 subjects

E A Q, 53—Essential hypertension

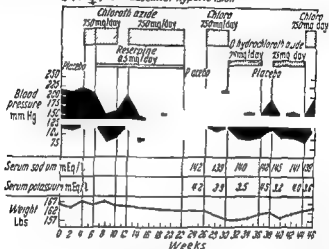


Fig 6 Chart showing the comparative effects of chlorothiazides on the blood pressure of a hypertensive subject.

the blood pressure responses were strikingly greater to hydro

alone, produced a comparable reduction in blood pressure

The effective hypotensive dosage of hydrochlorothiazide averaged 75 mg per day but ranged between 25 and 150 mg per day. It is interesting that, as the dosage of hydrochlorothiazide was increased toward a maximal dose of 150 mg per day, its anti-hypertensive action also increased in 3 of 10 subjects, but that its side effects, inc

In general, the side effects, which occurred uncommonly, were similar to those after chlorothiazide and included weakness, epigastric

distress constipation paraesthesia skin rash and digitalis toxicity. The effects of continuous hydrochlorothiazide administration on the serum electrolytes and blood urea nitrogen (in 1/10 the dosage of chlorothiazide) also were not significantly different from those of chlorothiazide (Table 3). These changes in the blood chemistry produced by chlorothiazide and hydrochlorothiazide usually were not clinically detectable but appeared to be related largely to the dosage of the drugs. They also appeared to occur more frequently and strikingly during a restricted than an unrestricted salt diet especially in patients with pre-existing renal disease.

The most frequent change in the blood chemistry caused by chlorothiazide and hydrochlorothiazide was a reduction in the serum potassium which decreased by more than 4 meq/l in about 40% and to below 3.5 meq/l (the lower range of normal) in about 20% of the cases. Hypochloremic alkalosis was infrequent occurring in about 10% of the patients. A decrease in serum sodium of greater than 8 meq/l accompanied by a reduction in

urea nitrogen by 10 to 15 mg/dl in the subjects. These changes in the electrolytes reverted to

normal values after the drugs were discontinued. In order to prevent these effects, the thiazide compounds are now being given in as reduced a dosage as possible and usually with a diet unrestricted in sodium and high in potassium.

Since the possibility was considered that the correction of the initial sodium losses during continued chlorothiazide or hydrochlorothiazide treatment might be due to an increased aldosterone excretion an aldosterone antagonist SC 8109 was studied during the actions of chlorothiazide or hydrochlorothiazide. Fig. 7 shows one of the first metabolic studies with the spiro-lactone compound SC 8109. In this experiment SC 8109 was administered on the 11th metabolic day when chlorothiazide was causing no further reductions in blood pressure or body sodium. SC 8109 given in combination with chlorothiazide for 4 days then produced an additional loss of 181 meq of sodium and a further decrease in blood pressure of 35/10 mm Hg. During this period there was a slight increase in serum potassium without an appreciable change in serum sodium. After withdrawing SC 8109 in the 15th metabolic day while continuing chlorothiazide the cumulative negative sodium balance decreased while the blood pressure increased to the levels that existed before the administration of SC 8109. The results of the remaining part of the experiments with fluoro hydrocortisone were similar to those already shown in Fig. 3.

These as well as other similar metabolic studies support the hypothesis that the natriuretic and possibly some of the hypotensive effects of chlorothiazide and hydrochlorothiazide tend to be counteracted by an increase in aldosterone activity. The stimulus

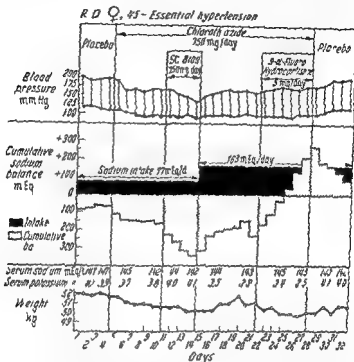


Fig. Chart showing the effect of a spirolactone (SC 8109) and 9- α -fluorohydrocortisone on the diuretic and hypotensive actions of chlorothiazide in a subject with essential hypertension.

for an augmented mineralocorticoid excretion by the adrenals might arise from a reduced body sodium or a contracted blood volume caused initially by the thiazide compounds.

SC 8109 alone also has been found to cause a sodium diuresis in normal and in hypertensive subjects during a moderately high intake of dietary sodium (11). Although these observations might suggest a non-specific diuretic action of the drug they are consistent with the hypothesis that there is an antagonistic action of SC 8109 in subjects with normal as well as increased amounts of mineralocorticoids.

In the past few months spironolactone (SC 9420) a more potent steroidal antagonist than SC 8109 has been studied in 32 hypertensive subjects during an unrestricted dietary salt

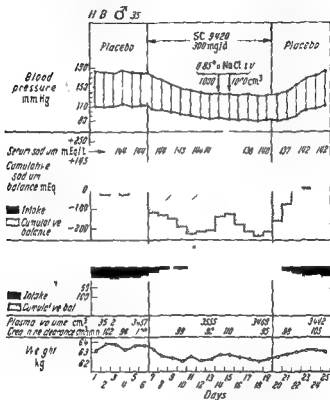


Fig. A Chart showing the effect of SC 9420 a steroidal antagonist in a hypertensive subject

it had been reduced by chlorothiazide

The metabolic effects of spironolactone, alone, in a hypertensive subject are shown in Fig 8. During a moderately high sodium

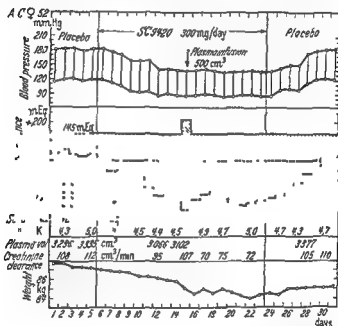


Fig 8 Chart showing the effect of SC 9420, a steroidal lactone and antagonist, in a hypertensive subject.

during spironolactone administration, but serum sodium and balance again balance but without increasing the blood pressure. The hypotensive effect of spironolactone is shown to be associated not only with a negative sodium balance but also with a reduction in plasma

volume and creatinine clearance. It is interesting that spironolactone continued to exert an antihypertensive effect even when the plasma volume was then re expanded to and above the control values by the infusion of 500 cm³ of plasma. The observations in these two and five other similar experiments suggest that the

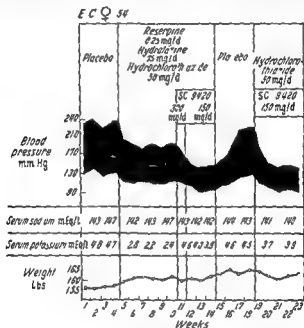


Fig 10 Chart showing the effect of SC 9420 a steroidal lactone and antagonist in a hypertensive subject

hypotensive action of spironolactone like that of chlorothiazide may not be due solely to a reduction in body sodium or in plasma volume

The clinical effects of spironolactone when added to other antihypertensive drugs are shown in Fig 10. A combination of reserpine, hydralazine and hydrochlorothiazide had produced a moderate reduction in blood pressure. However, the patient experienced extreme weakness which was associated with a marked depression of serum potassium to 2.2 meq/l. Following the addition of spironolactone there was a further reduction in blood pressure,

an increase in serum potassium to normal and a complete disappearance of all symptoms. In the last part of the study satisfactory control of the blood pressure and serum electrolytes was achieved with relatively small doses of hydrochlorothiazide and spironolactone. These and other similar studies indicate that spironolactone might be a useful adjunct in the management of arterial hypertension.

Summary

The early antihypertensive effect of chlorothiazide, as indicated by

even
cellular
diuresis
pressor mechanism is suggested

the effect of chlorothiazide is slightly

is similar to that of chlorothiazide

drugs

Zusammenfassung

Wie sich aus Bilanzuntersuchungen ergibt, geht im Beginn der anti-

References

- 1 FORD, R V, J H MOYER, C HANDLER and C L SPURR Med Res Ann 51, 376 (1957)
- 2 LARAGH, J H, H O HEINEMANN and F E DEMARTINI J Amer Med Ass 186, 145 (1958)
- 3 D. ... I ... I ... I ... I ... I ...
- 468 (1957)
- 6 TAPID, F A, H P DESTAY, H A SCHVECKLOTH, A C CORCORAN and
T ... I ... I ... I ... I ...
- 7
- 8
- 9
- 456 (1958)
- 10 HOLLANDER, W A V CHOBIANIAN and R W WILKINS Circulation 19, 827 (1959)
- 11 HOLLANDER W A V CHOBIANIAN and R W WILKINS In The First Hahneemann Symposium on Hypertensive Disease Ed J H MOYER Philadelphia/London Saunders 1959, p 570

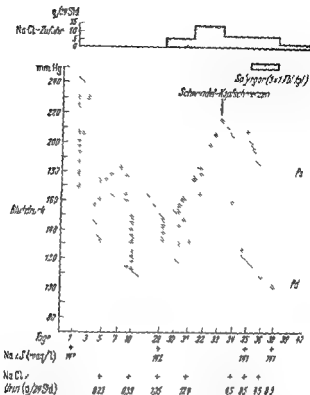


Abb 1 Verhalten des Ruhe Blutdrucks in Abhängigkeit von der NaCl Zufuhr sowie nach peroraler Natriumgabe (W 2 ♀ 62 Jahre essentielle Hypertonie)

Kationenaustauscher

Mit der Einführung der Kationenaustauscher schienen sich zunächst neue Möglichkeiten für eine relativ gefahrlose Dauertherapie des Hochdrucks durch Natriumentzug zu eröffnen (15). In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte über günstige Wirkungen der Kationenaustauscher bei der Hypertonie (5, 12, 16, 17, 26, 27, 29, 31, 35, 40, 42, 48, 57, 64, 73). Bei gleichzeitiger Anwendung von Kationenaustauschern und spezifischen blutdrucksenkenden Medikamenten können letztere oft erheblich reduziert werden (26, 27, 29).

Leider haben die Kationenaustauscher die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllt. Sie haben sich weder in der Ödem- noch in der Hochdrucktherapie durchsetzen können. Dafür sind in

(3, 9, 11, 32, 33, 36, 39, 43, 57, 62, 63, 65, 66, 67, 75, 76) Auch sympathektomierte Patienten sprechen häufig erstaunlich gut auf Chl an (22—25, 75, 76) Die spezifischen drucksenkenden Substanzen können häufig um 50% reduziert oder völlig weggelassen werden (9, 22—25, 52, 65) Die orthostatische Reaktion nach Ganglienblockern wird durch Chl erheblich verstärkt (11, 20, 22—25, 52, 65) Chl allein verursacht jedoch keine orthostatische Blutdruckreaktion (3, 24)

4 Chl ist bei guter Verträglichkeit über Monate unvermindert wirksam Der blutdrucksenkende Effekt tritt im allgemeinen 6—70 Std nach peroraler Applikation ein. Manchmal können jedoch 14 Tage bis zu einer erkennbaren Wirkung vergehen 1—14 Tage nach Absetzen des Präparates wird ein Wiederanstieg des Blutdrucks beobachtet (3, 22—25)

5 Die diätetischen Kochsalzbeschränkungen können bei Chl-Medikation wesentlich erleichtert (3 63) oder aufgehoben werden (63, 75, 76)

6 Unter Chl sind die sonst bei Hypertonikern häufig zu beobachtenden Blutdruckschwankungen wesentlich geringer ausgeprägt (22—25)

Im Verlaufe weiterer Prüfungen diuretisch wirksamer Sulfonamide wurde von DR STEVENS u. Mitarb. das Hydrochlorothiazid (Hy) synthetisiert Es unterscheidet sich chemisch vom Chl durch die Hydrogenierung des heterocyclischen Ringes Erste

46, 50, 61)

In Abb 2 ist das Verhalten der Urinelektrolyte und der Urinmenge vor und nach Verabreichung von 50 mg Hy bei

In Abb 3a ist das Verhalten des Blutdrucks von essentiellen Hypertonikern nach Kochsalzarmer Diät und Verabreichung von

Chl bzw Hy graphisch dargestellt. Es zeigt sich, daß beide Substanzen gleich wirksam sind. Aus Abb 3b geht hervor, daß es

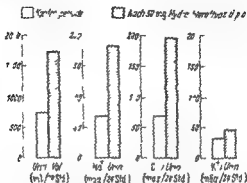


Abb 3: Verhältnis des Urinelektrolyten und des Urinvolumens vor und nach Verabreichung von 50 mg Hydrochlorothiazid (Mittelwerte von 8 Bluthypertonikern nach Losse u. Blumh (16)

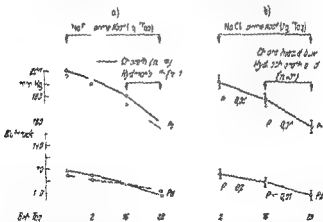


Abb 3a u b: Graphische Darstellung des durchschnittlichen Blutdruckwertes von 31 essentiell Hypertonikern bei Beginn des NaCl-armen Kost (NaCl im Urin am 10. Tag 1 g) und Salurica. a) gestrichelte Darstellung der Chlorthiazid bzw. Hydrochlorothiazid Gruppe, b) Zusammenfassung beider Gruppen mit Berechnung der b-Glühzahl ($P < 0.05$ = signifikant).

nach alleiniger Verabreichung von Sulfonamiddiuretica zu einem

Blutdruckmessungen 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 Tage

mit renaler Hypertonie dargestellt

Eine Beeinflussung des normalen Blutdrucks durch H_2 konnten wir nicht beobachten. Auch sahen wir weder nach Chl

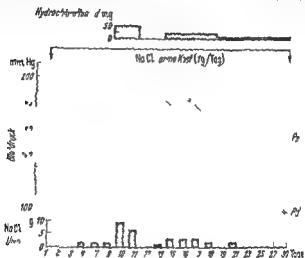


Abb. 4. Verhalten des Blutdrucks unter Hydrochlorothiazid-Behandlung (B. V. u. B. J. re. Pylonept 111 a)

noch nach H_2 allein eine orthostatische Reaktion d. h. eine Ver

Nebenerscheinungen der Sulfonamiddiuretika

Nach langer dauernder Verabreichung von Chl bzw. H_2 insbesondere wenn die Dosis für ersteres 500 mg und für letzteres 25 mg überschreitet werden neben allergischen Phänomenen (11)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 Tage

der Hypokali-
en und Herz-
Verabreichung
nmsubstitution

mit Obstsaften oder Kaliumchlorid. Insbesondere bei Patienten mit Morbus Cushing, die a priori eine höhere Kaliumausscheidung haben, treten häufig schwer zu beeinflussende Hypokaliämien auf.

Sonstige Nebenwirkungen konnten wir an einem Beobachtungsgut von annähernd 200 Patienten, die Chl bzw. Hy in niedriger Dosierung über Wochen und Monate erhielten, nicht beobachten. Bei Verabreichung von nicht mehr als 20 mg Hy pro Tag lassen sich Nebenwirkungen weitgehend vermeiden. Es empfiehlt sich daher diese Dosierung bei ambulanter Dauertherapie nicht zu überschreiten.

Von großer praktischer Bedeutung ist die Frage, ob wie einige Autoren meinen, bei kontinuierlicher Anwendung der Sulfonamid diuretica die diätetischen Kochsalzeinschränkungen gemildert oder aufgehoben werden können. Wir sind der Ansicht, daß diese Frage nicht generell entschieden, sondern nur individuell beurteilt werden kann. Selbstverständlich sollten die Diuretica grundsätzlich nur dann dauernd gegeben werden, wenn eine diätetische Kochsalzbeschränkung nicht möglich ist. Da ihr blutdrucksenkender Effekt durch Kochsalzentzug gesteigert (70) und durch Kochsalzzufuhr abgeschwächt werden kann (23) und bei uneingeschränkter Kochsalzzufuhr größere Dosen dieser Medikamente erforderlich sind, Da wir für die Dauertherapie eine obere Grenze von 20 mg Hy nicht überschreiten wollen, ermitteln wir für jeden einzelnen Patienten die für diese Dosis noch tragbare tägliche Kochsalzzufuhr. Sie beträgt etwa 3—5 g NaCl pro Tag. Diese erleichterte Kochsalzbeschränkung läßt sich nach unserer Erfahrung im allgemeinen auch ohne Schwierigkeiten durchführen.

Wenn die alleinige Hy-Medikation nicht zu dem gewünschten Effekt führt, kombinieren wir je nach Bedarf mit einem Medikament aus der Gruppe der Rauwolfia-Alkaloide, der Hydrazinophthalazine oder der Ganglienblocker. Hierbei muß besonders darauf geachtet werden, daß für diese Medikamente häufig nur erheblich geringere Dosen als bei alleiniger Anwendung benötigt werden. Vom Hy geben wir anfanglich 25—50 mg und nach Rückgang der Kochsalzausscheidung im Urin 10 bis höchstens 20 mg pro Tag.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Einführung der Sulfonamiddiuretica einen Fortschritt in der Behandlung der Hypertonie bedeutet. Mit diesen Substanzen gelingt es bei nur geringer diätetischer Kochsalzbeschränkung eine gleichmäßige Kochsalzdiurese zu erzeugen und einen erheblichen Prozentsatz der Hypertoniker günstig zu beeinflussen. Bei guter Verträglichkeit und geringen Nebenwirkungen gestatten diese Substanzen eine Dauertherapie, die bisher nicht möglich war.

Sonstige Diuretica

Die Purinkörper neben den Digitalisglykosiden die ältesten Diuretica haben für die Hochdrucktherapie keine Bedeutung erlangt. Neue Wege begannen sich dagegen mit der Entwicklung von Aldosteronantagonisten abzuzeichnen. Diese Stoffe von denen die Spirolaktone bereits mit Erfolg bei der Hypertonie verwendet wurden hemmen den natriumretinierenden Effekt von Aldosteron und DOCA. Bisher liegen jedoch noch nicht genügend Erfahrungen vor die ein abschließendes Urteil gestatten.

Wirkungsmechanismus der blutdrucksenkenden Diuretica

samkeit bei den relativ Kochsalzunempfindlichen fixierten Hypertonen spricht gegen eine solche direkte Gefäßwirkung. Darüber

ebenso wie bei der experimentellen Hypertonie erhebliche Störungen im Kochsalz- und Wasserhaushalt (7, 13, 11, 49). Dabei deutet die Tatsache, daß der Kochsalzspiegel im Serum gewöhnlich

TOBIAS u. Mitarb. sowie anderen Autoren (20, 23, 25—27) u. menschlichen Hypertonikern bzw. hypertonen Tieren einen erhöhten Wasser- und Natriumgehalt in bestimmten Gefäßgebieten und im Skelettmuskel fanden. Falls diese Veränderungen

auch in den Arteriolen vorliegen ließe sich der erhöhte Blutdruck

stellungen richtig sind kann der blutdrucksenkende Effekt aller Maßnahmen die zu einer Verminderung des Kochsalzbestandes des Organismus führen auf einen Nenner gebracht werden. Durch Austritt von Natrium und Wasser aus den Arteriolenwänden werden die Gefäßlumina weiter und der periphere Widerstand sinkt ab. Von EURMAN u. Mitarb. konnte eine solche Weiter-

hervorgeht daß nach längerer Verabreichung von kochsalzarmer Kost sowie nach Gabe von Chl. eine wesentlich stärkere pressorische Reaktion vorhanden ist als vor der Behandlung. Dies ließe sich im Sinne von TOBIAN so deuten daß die Gefäßperipherie durch Kochsalzentzug weiter geworden und damit die Kontrak-

Isolierte Gefäßmuskelstreifen reagieren in kochsalzarmer Flüssigkeit auf Epinephrin mit einer verstärkten Kontraktion (BOHR). Aus tierexperimentellen Untersuchungen ergeben sich gewisse Hinweise dafür daß die Osmotika den Hochdruck über den Natriumhaushalt beeinflussen. Und zwar scheint ein partieller Antagonismus zu den salzretinierenden Nebennierenrindensteroiden vorzuliegen. So konnte von BEYER nachgewiesen werden daß bei gleichzeitiger Gabe von Chl. und Aldosteron eine Natriumretention unterbleibt. Gross u. Mitarb. zeigten daß der Cortisol-Hochdruck bei der Ratte durch Hy. vermindert werden kann. Der Hydrocortison-Hochdruck dagegen der zu seiner Entstehung kein Kochsalz benötigt bleibt unbeeinflusst (10).

Somit wäre die Wirkung von Chl. bzw. Hy. eine zweifache. Einmal wird der Mechanismus der zur Natriumretention führt unterbrochen wobei wahrscheinlich gleichzeitig Natrium aus dem Gewebe mobilisiert wird und zum anderen wird durch Blockierung des Rückresorptionsmechanismus in den Nieren die Natriumausscheidung gefordert. Mit einer Mobilisierung von retiniertem Natrium und Wasser d. h. einer Verschiebung zwischen den einzelnen Flüssigkeitsräumen des Organismus läßt sich auch die

Beobachtung (75-76) erklären daß der Blutdruck nach Verabreichung von Chl bereits absinken kann bevor eine deutliche Natriurese einsetzt. Auch der gegenüber anderen natriumentziehenden Maßnahmen wesentlich raschere Wirkungseintritt der Sulfonamiddiuretica dürfte auf ihre aktive Gewebswirkung zurückzuführen sein.

Eine solche Betrachtungsweise der Sulfonamiddiuretica erleichtert nicht nur das Verständnis aller bisher beobachteten Wirkungen dieser Stoffe auf den Blutdruck, sondern sie führt auch zu der Schlußfolgerung, daß ein für die Pathogenese der essentiellen Hypertonie bedeutsamer Mechanismus d. h. die Hochsalzretention durch sie kausal beeinflußt werden kann.

Zusammenfassung

essentiellen Hypertonikern günstig zu beeinflussen vermögen. Nebenwirkungen, Dosierung und der vermutliche Wirkungsmechanismus werden besprochen.

Summary

anti-hypertensive agents exert a beneficial effect on elevated blood pressure especially in patients with essential hypertension. Side effects, dosage and the probable mechanism of action of these drugs are discussed.

Résumé

Après une brève revue de la bibliographie, l'auteur relate ses propres expériences avec les nouveaux diurétiques sulfamidés (chlorothiazide et hydrochlorothiazide) dans le traitement de l'hypertension artérielle. On a montré que ces substances seules ou associées aux antihypertenseurs habituels peuvent exercer une influence favorable sur une tension trop élevée, notamment lors d'hypertension essentielle. L'auteur discute aussi les effets secondaires, la posologie et le mode d'action probable de ces substances.

Literatur

Circulation 17 746 (1958) — 7 BRAUN MENENDEZ E Water and electro-

9 CALDWELL J R and R J KARJALA Henry Ford Hosp Med Bull 6 38 (1958) — 10 CHART J J A I RENZI W BARNETT and H SHEP FARD Schweiz med Wochr 89 325 (1959) — 11 COTTIER P Therap Umschau 16 30 (1959) — 12 CRAIG I E Med Times 60 92 (1952)

13 DAHL L K and R A LOVE J Amer Med Ass 164 397 (1957) — 14 DAHL L K and L KELLY Proc Soc Exper Biol Med 23 (1957) — 15 DICK W Transactions Ass Amer Physicians 49 287 (1946)

16 EBERHARDT H Arch Ges hr 9 491 (1954) — 17 EMERSON K JR S B KAHN J W WESTER and R D NELSON A M A Arch Int Med 89 605 (1951) — 18 ELMAN G H and M MENDELWITZ Circulation 9 546 (1954)

19 FUCHERTY F A Ann 186 141 (1959) — 20 J M A Arch Int Med J 52 60 (1959) — 21 FRE Columbia 36 468 (1957)

A J PARRISH Ann A A WANKO I M WILSON (1959) — 22 GREEN E D

23 GILL R J and G C DUNCAN England J Med 247 271 (1952) — 24 GILL R J G C DUNCAN J Med 247 271 (1952) — 25 249 (1953) — 26 (1954)

Macy Found 1949 p 21 — 27 28 (1951) — 28 GREEN I A J exper Path 233 311 (1959) —

Dell Schweiz Akad med Wiss 10 500 (1955)

32 HARMONOV M and P KINCAD SMITH Lancet 1958 403 — 33 HEIDER C E DENNIS and I H MILLER Ann N Y Acad Sc 71 450 (1959) — 34 HEINER W H LOOSEY and A NIEBOLD Med zische 1954 649 — 35 HEINER H u M W L Klin Wochr 30 529 (1952) —

36 HERRMANN G R M H HESTWANCER R A CLARK and R C MANSBROOK Texas J Med 64 (39) (1958) — 37 HERRMANN G R M R HESTWANCER and W F KROETZ Texas J Med 64 854 (1958) —

38 HOCHE H u F H ROEMER, Zehr klin Med 140 94 (1952) — 39 HOLLANDER W and R W WILKINS Boston Med Quart 8 69 (1957) — 40 HOLTMEIER H J Dtsch med Wochr 83 1317 (1958)

41 JAFFE M O and H R KIERLAND J Amer Med Ass 165 2264 (1958)

42 KOHLSTAEDT K G B L MAPTE R A CRIFFITH and O M HELMER Ann N Y Acad Sc 17 10 (1953)

43 LEE L L A W HELLMANN M A CLARK and O BORRANI J T QUENAN and M F O BRIEN Ann Int Med 49 1129 (1958) — 44 LOOSE H Verh Dtsch Ges inn Med 64 423 (1959) — 45 LOSSE H F HINSEN u I A FINKENSTEIN Medizinische 1958 96 — 46 LOSSE H H WEIMAYER W STRASSER u G WESSELMANN Munch med Wochr 101 677 (1959)

47 MARTINI P Dtsch Arch klin Med 183 109 (1953 39) — 48 MARTINI I Munch med Wochr 34 23 (1953) — 49 MENDEL G W

2128 (1938)

TOBIAN, L., JR., and J. BINTON Amer. J. Physiol. 176, 233 (1944) —
 Tobian, L., Jr., and J. Binton 1947 (1947)

OGG Univ
 and J Med
 V CHOR
 EIN, J H,

Diskussion

Losse: Bei den fixierten malignen Hypertonien zeigt die häufige
 Anwendung von Chlorothiazid bzw. Hydrochlorothiazid im allgemeinen
 Nebenwirkungen weniger stark.

HOLLANDER: At what dose of chlorothiazide?

SMERLOCK: 2 g a day

HOLLANDER: A huge dose

SHERLOCK: Now, where a dextran infusion is given bringing back the plasma volume to what it was beforehand, the increased sensitivity is lost. I think it is an interesting observation.

REUBI: Es hat mich etwas erstaunt zu hören, daß Patienten mit

70111 NOLLE

LOSSE: Bei einer größeren Gruppe von malignen, insbesondere primär renalen Hypertonien konnten wir weder durch hochsalzentzug allein noch durch Sulfonamidnuretika allein einen signifikanten Blutdruckabfall erreichen.

Vorsitz: Herr Dr. med. h.c. Hermann Rottger und Herrn

Diuretica in der Geburtshilfe

Von
V. FRIEDHOLM

Während der normalen Schwangerschaft besteht bekanntlich eine deutliche Ödemneigung, die etwa bei 5% aller Schwangeren zu einem ausgeprägten Hydrops führen kann. Diese Ödeme sind neben der Hypertonie und der Albuminurie eines der wesentlichsten und auffälligsten Symptome bei den sog. Schwangerschaftstoxikosen. Die Abb. 1 gibt einen Überblick über die Flüssigkeitsverteilung in den einzelnen Gewebsräumen des mütterlichen Organismus während der normalen und der pathologischen Schwangerschaft. Dabei wurde die intracelluläre Flüssigkeit mit Hilfe des Antipyrins und die extracelluläre Flüssigkeit mittels des Rhodanids und des Evans Blue bestimmt.

Das intracelluläre Flüssigkeitsvolumen bleibt im Verlauf der normalen Gravidität und auch trotz der starken Wasserretention bei den Gestosen weitgehend unverändert. Diese Konstanz der intracellulären Flüssigkeit, die den Hinweis erlaubt, daß der Wasser- und Elektrolytstoffwechsel in der Zelle unverändert abläuft, konnten wir

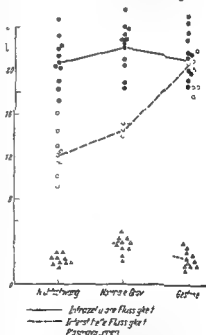


Abb. 1 Verteilung der Flüssigkeitsvolumina in der normalen Gravidität und bei Gestosen.

jetzt auch durch direkte Gewebsmessungen an der Rectusmuskulatur während der Schwangerschaft bestätigen

Die extracelluläre Flüssigkeit nimmt dagegen schon im Verlauf der normalen Gravidität um etwa 2–4 l zu. Davon entfallen 600–1500 cm³ auf eine Volumenzunahme der intravasalen Flüssigkeit vor allem auf den Plasmaanteil des Blutes, während der übrige Anteil der extracellulären Flüssigkeit, also etwa 1–3 l Wasser, im interstitiellen Gewebsraum retiniert werden. Die Zunahme der intravasalen Flüssigkeit um 20–35% ist wahrscheinlich die Folge einer Anpassung des Blutvolumens an die

kommt aber noch die Vergrößerung der Blutstrombahn durch die Venengeflechte der übrigen Genitalorgane, der Mammæ und durch die Varicen der unteren Extremitäten. Die Volumenvermehrung im intravasalen Raum stellt also eine physiologische Notwendigkeit dar.

Das interstitielle Flüssigkeitsvolumen verändert sich im Verlauf der normalen Gravidität nur wenig (etwa +10%), dagegen bei den Gestosen beträchtlich. Der Grad der Ödemausschwellung kann bis zu 20 l nachweisen

konnte

Der Unterschied der Wasserretention zwischen den Normal-

Vermehrung des Plasmavolumens im Sinne einer Hydramie, während für die Gestosen die „Hypovolämie“, das verminderte intravasale Volumen mit einer gleichzeitigen Hämokonzentration, charakteristisch ist. Man konnte sich denken, daß diese Hypovolämie eine Rolle spielt bei der gesteigerten Wasser- und Natriumretention der Gestosen.

Die folgenden Befunde über das Ausmaß der Volumenvermehrung und die Größe der Hämokonzentration geben teilweise Aufschluß über die

anzugebender Teil dieses retinierten Natriums wird aber von der wachsenden Frucht benötigt

Die bisher vorliegenden Befunde in der Literatur und unsere eigenen Ergebnisse über das Verhalten der Elektrolyte im Gewebe sind noch nicht ausreichend um etwas Sicheres aussagen zu können. Stärkere Elektrolytabweichungen z. B. im Sinne einer cellularen Transmineralisation scheinen aber zu fehlen, so daß es sich bei den Gestosen wahrscheinlich um eine osmotische Flüssigkeitsretention handelt.

Schon seit vielen Jahren versuchte man durch geeignete therapeutische Maßnahmen diese gesteigerte Wasser und Natrium retention bei den Gestosen medikamentös zu beeinflussen, doch war entweder die diuretische Wirkung der damals zur Verfügung stehenden Medikamente nicht ausreichend oder aber man befürchtete bei längerer Anwendung von stärker wirksamen Präparaten Nierenschaden. So war z. B. der diuretische Wert der Purin Abkömmlinge in der Schwangerschaft immer umstritten und auch die Anwendung des Ammoniumchlorids hat sich zumindest in Deutschland nicht durchsetzen können, da sich durch die rasche Änderung des sauren Basengleichgewichtes nur eine kurzfristige Natriuresis gezeigt hatte und bei fortgesetzten Gaben von Ammoniumchlorid keine vermehrte Diuresis mehr feststellbar war. Es wurde aber auch die Behandlung der Schwangerschaftsödeme mit den Quecksilber Diuretica bis vor einigen Jahren abgelehnt, da man früher als Ursache der Gestosesymptome organische Nierenläsionen vermutete. Erst durch neuere sehr gewissenhaft ausgeführte Untersuchungen der Nierenfunktion mittels der Clearance Methode und durch biopsische Nierenuntersuchungen konnte gezeigt werden, daß bei den reinen Gestosen zumindest primär keine organischen Schäden an den Nieren nachweisbar sind. Erst im Verlauf der Eklampsie treten durch den zunehmenden glomerulären Spasmus hypoxämische Schäden an den Tubuli auf, die zu einer Oligurie oder Anurie führen können. Auf Grund dieser neuen Befunde ist heute durchaus vertretbar, im Frühstadium der Präeklampsie bei resistenten Gestoseödemem in vorsichtiger Dosierung die Quecksilber Diuretica anzuwenden.

Abhängig von der Stärke der Gestoseödeme tritt nach der Injektion eines Quecksilber Diureticums eine starke Diuresis auf, die in den folgenden 48 Std. meist schon zu einem Gewichtsverlust von mehreren Kilogramm Körpergewicht führt. Besonders auffallend ist die starke Natriuresis und Chloruresis, während der Kaliumverlust dagegen gering ist (Abb. 6). Meist folgt dieser

profusen Ausschwemmung wieder eine Retentionsphase so daß sich häufig nach 4—6 Tagen also innerhalb des Zeitraumes den man bis zur nächsten Anwendung eines Hg Diureticums abwarten sollte die Ödeme wieder gebildet haben

Durch die oral wirksamen Quecksilber Diuretica können diese abrupten Verschiebungen des Wasser und Elektrolytgleichgewichtes zwar gemildert werden aber offenbar ist — wie ASSALI zeigen konnte — bei den Schwangerschaftsödemen nur die Injektionsbehandlung wirksam. Die oralen Präparate wirken bei den Gestosen nur in höherer Dosierung diuretisch und zwar in einer Dosis bei der auch bei einem Teil der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten

A Carboanhydrase Hemmer

Da die Anwendungsmöglichkeiten der Hg Diuretica bei den Gestosen sehr eng begrenzt sind bedeutete die Einführung des Sulfanilamids als Diureticum sicher einen großen Fortschritt. Der bekannteste dieser sog Carboanhydrase Hemmer ist das

kritischer gegenübersteht

Zur Demonstration der Wirkung des Acetazolamids haben wir unsere bisherigen Erfahrungen in der nebenstehenden Abb 2 zusammengestellt

der Behandlung Gewichtsabnahme feststellen. Nach Absetzen des Medikamentes kommt es aber zu einer sofortigen Wiederauffüllung der Wasser und Natriumdepots im Gewebe so daß man nur von einem vorübergehenden therapeutischen Effekt sprechen kann

Durchschnitt kam es in dieser Gruppe durch die zweitägige Behandlung mit Acetazolamid zu einem Gewichtsverlust von 1–3 kg. Bei Wiederholung der Medikation nach 4–6 Tagen ist aber nach unseren Erfahrungen eine volle Wirksamkeit des Acetazolamids nicht mehr nachweisbar. Trotzdem gelingt es bei

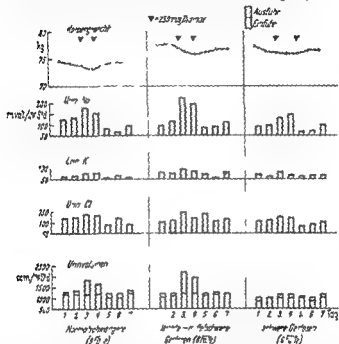


Abb. 2 Die Wirkung von 2 mal 2,0 g Dianon auf die Natrium-, Kalium- und Chlorausscheidung bei 8 Normal-schwangeren, leicht- und mittelschweren Gestosen (Durchschnittswerte)

den mittelschweren Fällen zusammen mit einer hochsalzarmen Diät und Bettruhe selbst stärkere Ödeme zur Ausschwemmung zu bringen. Es soll aber nicht übersehen werden, daß bei den leichten und mittelschweren Gestose-Fällen schon allein die Bettruhe und die hochsalzarme Diät zu ähnlichen Gewichtsabnahmen der ödematösen Patienten führen (Abb. 6), so daß in diesen Fällen durch die Carboanhydrase-Hemmer nur eine schnellere Ausschwemmung erzielt wird.

Bei den schweren Gestosen und Eklampsen fällt aber auf, daß meist nur eine leichte Natriurese einsetzt, dagegen ist die

Wasserdiurese und damit die Gewichtsabnahme gering. Die Ursache dieser verschieden starken Diuresewirksamkeit nach Acetazolamid, die auch bei anderen Ödemkrankheiten bekannt ist, kann dahingehend erklärt werden, daß entweder bei den schweren Gestosen eine metabolische Acidose besteht, die durch den Mangel an Bicarbonat die Wirkung des Acetazolamids aufhebt, oder der Aldosteron- und Adiu-retin-Mechanismus wird durch das verminderte Plasmavolumen bei den schweren Gestosen weiter stimuliert, so daß die Diamox-Wirkung beeinträchtigt wird (Abb 5).

Aus diesen Befunden wird die Grenze einer therapeutischen Anwendung der Carboanhydrase-Hemmer bei den Gestoseödemem sichtbar. Die rasche Wirkungsabschwächung des Präparates macht sich ungünstig bemerkbar, da eine fortlaufende Behandlung hierdurch unmöglich wird, so daß in den notwendigen Therapiepausen immer wieder eine Wasserretention eintreten kann. Es findet also eine Pendelbewegung zwischen Dehydrierung und

Carboanhydrase-Hemmern zumindest bei den Gestoseödemem die anfangs gehegten Erwartungen nicht erfüllt hat. Jedoch leistet diese Therapie zur Unterstützung anderer diuretischer Maßnahmen sicher Ausgezeichnetes, so daß man das Acetazolamid z. B. zusätzlich zu den noch zu besprechenden Chlorothiaziden verordnen kann.

B Hydrochlorothiazid

In den letzten Jahren wurde nun eine weitere Gruppe von diuretisch wirksamen Substanzen in die Behandlung der Gestoseödemem eingeführt, nämlich das Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid.

Die Anwendung dieser Präparate erscheint bei den Gestosen besonders günstig, da sie auch bei längerer Anwendung kaum eine Wirkungsabschwächung erfahren und dazu ihre antihypertensive Wirkung sich ebenfalls günstig auf den Gestosehochdruck auswirken muß. Über eine Behandlung der Schwangerschaftsödemem mit Chlorothiazid sind kurzlich die ersten Arbeiten von ALVAREZ ASSALI, CHESLEY und von uns veröffentlicht worden; dagegen sind noch keine Erfahrungen mit dem wesentlich stärker wirkenden Hydrochlorothiazid bekannt. Auf die Wirkungsunterschiede zwischen diesen beiden Chlorothiazidabkömmlingen brauche

ich hier nicht näher einzugehen. Für die Gestose mag der besondere Vorteil des Hydrochlorothiazids darin zu sehen sein, daß seine hemmende Wirkung auf die Carboanhydrase geringer

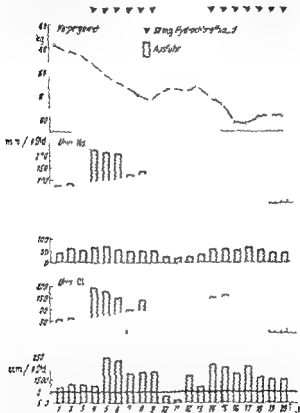


Abb 3 Die Wirkung von Hydrochlorothiazid bei 14 Gestosen mit anfallschweren bis schweren Ödemen zum Ausgangspunkt

ist als die des Chlorothiazids was vor allem bei der acidotischen Stoffwechsellaage der eklampischen Schwangeren von Bedeutung sein kann.

Die Abb 3 zeigt die durchschnittlichen Ausscheidungswerte von Natrium, Calcium und Chlorid von insgesamt 14 Gestosefällen mit mittelschweren bis schweren Ödemen denen in zwei Perioden

jeweils über 6—7 Tage verteilt Hydrochlorothiazid (Esdrix) gegeben wurde. Die Tagesdosis in der ersten Behandlungsphase schwankte zwischen 50—75 mg Esdrix in der zweiten Phase

tische und
unter der

sechstagigen Behandlungsphase bei den untersuchten 14 Fällen ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 3,8 kg eingetreten ist. Die Diurese nimmt verständlicherweise mit dem Rückgang der starken Ödeme ab und nach Absetzen des Medikamentes tritt in einer kurzen Phase eine verstärkte Wasser- und Natriumretention ein. Dabei wird aber innerhalb der viertägigen Pause in keinem Fall das Ausgangsgewicht wieder erreicht. Ebenso war der Natriumverlust beträchtlich, da während der Behandlungszeit im Durchschnitt über 600 mEq Natrium ausgeschieden wurden, wobei der Basisverlust von durchschnittlich etwa 500 mEq Natrium nicht mitberechnet wurde, der durch die Nahrungsaufnahme gegeben

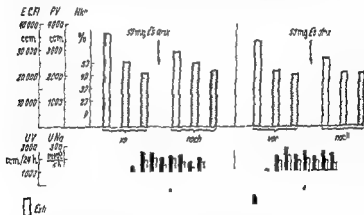


Abb 4 Extracelluläre Flüssigkeit, Plasmavolumen und Hämatoxrit vor und nach Behandlung mit täglich 50 mg Esdrix über eine Woche

war. Die Serumwerte waren mit Ausnahme eines Falles im Bereich der Norm, so daß selbst bei dieser länger dauernden Medikation von Hydrochlorothiazid keine Gefahr einer Acidose oder einer Hypokaliämie bestand. Trotz dieser recht günstigen therapeutischen Wirksamkeit des Hydrochlorothiazids bei den Gestosen gegenüber anderen Diuretica fällt doch auf, daß der Wirkungseffekt dieses Präparates bei anderen Ödemerkrankungen wie z. B. den kardialen Ödemen oder bei den Nephrosen wesentlich stärker

ist. Wir mochten annehmen, daß bei den schweren Gestosen die bestehende Hypovolämie mit der gleichzeitigen Hämokonzentration die diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids beeinträchtigt. Diese Annahme wird bestätigt durch Befunde, die in Abb. 4 wiedergegeben werden.

Wir haben in der letzten Zeit begonnen vor und während der Behandlung mit Diuretica das interstitielle und intravasale Flüssigkeitsvolumen zu messen. Wie zu erwarten tritt unter der Therapie eine starke Abnahme der interstitiellen Flüssigkeit ein, während dagegen das verminderte intravasale Flüssigkeitsvolumen und die relativ hohen Hämatokritwerte konstant bleiben. Besonders bei den schweren Gestosen ist diese Hämokonzentration sehr ausgeprägt und spielt daher mehr für die Wirksamkeit von Diuretica eine Rolle. Hierfür sprechen auch die Untersuchungsbefunde bei zwei Diamox-resistenten Gestosefällen, die unter der Therapie mit Carboanhydrase-Hemmern kaum vermehrt ausgeschieden hatten (Abb. 5). Durch die gleichzeitige Gabe von

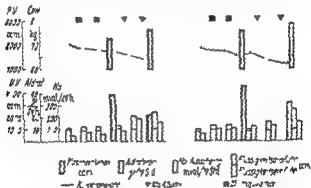


Abb. 5 Das Verhalten von FL und ALB nach Diamox- und Albumininfusion bei schweren Gestosen.

2mal 10 g Humanalbumin, das durch seine starke onkotische Wirkung relativ viel Flüssigkeit im intravasalen Raum zu binden vermag (1 g Albumin bindet 175 g Wasser), tritt nicht nur eine sehr günstige Natriurese und Diurese auf, sondern vor allem auch eine Vergrößerung des intravasalen Volumens bei gleichzeitiger Abnahme der Hämokonzentration.

Eine intravasale Volumenvermehrung kann somit die Wirkung diuretischer Substanzen bei den behandlungsresistenten Gestosedemen erheblich verbessern. Eine breitere Anwendung der

dieser Patienten hervor, die wir bis zur Geburt fortlaufend kontrolliert haben (Abb 7)

Man weiß durch zahlreiche Untersuchungen, daß eine Schwangere im Verlauf der Gravidität zwischen 9 und 12 kg an Gewicht zunimmt, wobei etwa 6 kg auf das Gewicht des Feten, des Fruchtwassers und die Gewichtszunahme des Uterus und der Mammæ entfallen, und der Restanteil von etwa 3 kg der Menge der retinierten physiologischen Flüssigkeit entspricht. Man rechnet dabei in den letzten 3 Schwangerschaftsmonaten mit einem wöchentlichen Gewichtsanstieg unter 0,5 kg. Bei Überschreiten dieses Grenzwertes muß der Verdacht einer pathologischen Wasser- und Natriumretention erhoben werden. In der Abb 7 haben wir die durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme von 10 Normal-schwangeren dargestellt, die innerhalb unserer Klinik wohnten und die fortlaufend von uns kontrolliert wurden.

Gewichtsanstieg der normalen wöchentlichen Zunahme bei den Kontroll-fällen, obwohl keine zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen ausgeführt wurden.

Mit Hilfe dieses neuen Diureticums ist es demnach möglich, eine einschneidende diätetische Gravidität durchzuführen, um zu verhindern. Nach einer Behandlungsserie von 6—7 Tagen wird von uns immer eine Pause von 3—4 Tagen zum Ausgleich der Elektrolytverhältnisse eingeschaltet. Bei einer solchen sich über einen längeren Zeitraum

ein latenter Kaliummangel nachweisbar, da erst bei stärkeren Kaliumverlusten der entsprechende Serumwert absinkt. Wir

verordnen bei den ambulant behandelten und beobachteten

Diuretica besitzen. Bei genauer Kenntnis ihrer Wirksamkeit ist ihre Anwendung in jedem Stadium der Schwangerschaft möglich, wobei man aber die jeweilige Dosis und die Dauer der Medikation von dem Grad der Wasserretention und der einsetzenden Diuresis abhängig machen muß. Der sehr große Vorteil der neueren Prä-

parate für die sehr große Zahl der leichteren Fälle eine ambulante Behandlung möglich ist.

Zusammenfassung

Nach einem Überblick über die Ursachen der Wasserretention in der

...

Summary

Following a review of the causes of water retention in normal pregnancy

on potassium excretion. Diamox has the weakest diuretic and natriuretic

hyperolæmia and hæmoconcentration

The decisive advantages offered by hydrochlorothiazide in the treatment of pregnant patients consist in the fact that once the oedema has been resolved a recurrence of oedema can be prevented throughout the remainder of pregnancy by administering further prophylactic doses and that in cases of mild toxæmia treatment may also be given on an ambulant basis.

concentration

Les avantages de l'usage de l'hydrochlorothiazide dans la grossesse sont dus à ce qu'après la disparition de l'œdème on peut en éviter une récurrence jusqu'à la fin de la grossesse en administrant des doses prophylactiques et à ce qu'un traitement ambulatoire peut être institué pour les toxémies légères.

Diskussion

KUCZORIK. Wir haben die Aldosteronausscheidung bei normalen Graviden und bei Patientinnen mit einer Spätgestose ante und post partum untersucht und gefunden, daß die Aldosteronausscheidung im Urin bei

parallele Verhalten des Aldosterons bei der Gravidität und bei diesen Zuständen an einen Antagonismus zwischen natrium

(ravidität Dementsprechend kann man aber bei der normalen Gravität auch normale Natriumausscheidungen. Bei der Gestose kommt es zu einer Einstellung des antagonalen Gleichgewichts. Niederfolgend die bekannte Natriumretention der Gestosen.

CROSS Bei der normalen Schwangerschaft findet sich eine gesteigerte Aldosteronausscheidung und bei den Gestosen ist sie nicht höher als in der normalen Schwangerschaft teilweise sogar vermindert. Auf der anderen Seite ist wie wir gerade gesehen haben das Plasma osmotisch infolge der Regulation der Aldosteronproduktion ebenfalls bei der normalen Schwangerschaft über die Norm erhöht. Es mußte demnach die Aldosteronproduktion eigentlich vermindert sein während bei der Gestose die mit Natriumkonzentration einhergehende vermehrte Aldosteronproduktion zu erwarten wäre. Tatsächlich aber ist die Aldosteronausscheidung bei der Gestose vermindert. Und diese Tatsache hat uns Herr Frenkel gerade gezeigt, daß bei der Gestose immer noch die Regel zu noch sonst erhalten ist, daß bei Infusion von Albumin und dadurch erzeugtem Plasmaosmomen die Aldosteronausscheidung abnimmt. Diese Befunde sind also schwer mit anderen in Einklang zu bringen. Daß sie erfüllt ist, ist ein ausschlaggebendes Merkmal der Schwangerschaft. Daß sie kompensiert wird, ist ein Auszeichen der hohen Dosen natriuretischer wirkender Substanzen. Es ist zwar behauptet, aber noch nicht bewiesen worden.

WILKIN Im Hinblick auf die oben erwähnte Vermehrung der Aldosteronsekretion ist die bei der Gestose nicht erwartet werden denn es sind keine der Wirkstoffe der Aldosteronsekretion. Hingegen ist es nicht die primäre, sondern die sekundäre Aldosteronsekretion zu entsprechen. Nach T. R. ist die primäre Aldosteronsekretion zu entsprechen der Aldosteronproduktion und der Progesteronbildung. Letzteres ist ein Metabolit des Progesterons. In Hinblick auf die nach der Wirkung des Progesterons kann man sich fragen, ob die erhöhte Aldosteronsekretion bei der Gestose ein Symptom der Aldosteronregulation ist oder nicht. In diesem Zustand anzunehmen.

KOCH/OLTH. Wir vergleichen nun die in der Gestose die Aldosteronausscheidung. Die meisten sind den Hyperaldosteronismen zu betrachten. Wir mußte dann für alle Fälle ein Hyperaldosteronismus gelten. Nach Herr WILKIN ist die Aldosteronsekretion bei der Gestose nicht die primäre, sondern die sekundäre Aldosteronsekretion. In diesem Zustand anzunehmen. Die Aldosteronsekretion ist bei der Gestose nicht die primäre, sondern die sekundäre Aldosteronsekretion. In diesem Zustand anzunehmen.

WILKIN. Es ist etwas mehr (aus dem 1. Teil).

KOCH/OLTH. Und wir stellen fest, daß die Aldosteronsekretion bei der Gestose nicht die primäre, sondern die sekundäre Aldosteronsekretion ist. In diesem Zustand anzunehmen. Die Aldosteronsekretion ist bei der Gestose nicht die primäre, sondern die sekundäre Aldosteronsekretion. In diesem Zustand anzunehmen.

MILLER. Der Mechanismus der Aldosteronsekretion bei der Gestose ist ein Hyperaldosteronismus. Die Aldosteronsekretion ist bei der Gestose nicht die primäre, sondern die sekundäre Aldosteronsekretion. In diesem Zustand anzunehmen. Die Aldosteronsekretion ist bei der Gestose nicht die primäre, sondern die sekundäre Aldosteronsekretion. In diesem Zustand anzunehmen.

nismen verschieden sein

MULLER: Bei der Nephrose haben wir auch Verschiebungen zwischen dem freien und dem Oxo-Konjugat gesehen, das zeigt nur, wie vorsichtig wir in unseren Schlüssen sein müssen

KOCZOREK: Sicherlich müssen alle diese Fragen im Zusammenhang mit Untersuchungen des Serumsiegels von Aldosteron geklärt werden

steronausscheidung abnimmt, da in diesen Fällen die Progesteronbildung erheblich herabgesetzt ist

KATZNER: A. S. S. M. et al. 1954. — 4. — 2. — 1. — 2.

Untersuchungen bestätigen können

MULLER: Besteht ein Unterschied in der Progesteronproduktion zwischen den Gestosen und der normalen Schwangerschaft?

3. DRENNEN: D. — 1. — 1. — 1. — 1. — 1. — 1. — 1.

HUNGERLUND: Sie haben bestätigt daß wie im Verlaufe unserer

wir das auch vom nephrotischen Syndrom her kennen außerordentlich

erklärt

in den

zahl der aus der

in der Schwanger
uretisch wirkenden
, ob natriuretische
nd pathologischen

ern HUNZELAND
I, on
h

in den

Ersatz

gehende Flüssigkeitsmenge . . .
unter diesen Bedingungen erheblicher, daher steigt an . . .
tion stärker an Wird dem Herzkranken unter diesen Bedingungen nun
mehr Kochsalz zugeführt, als er im Urin ausscheiden kann, so wandert das
Kochsalz mit dem durch Trinken zugeführten Wasser wieder in den intersti-
tiellen Raum, wenigstens solange er steht und arbeitet Daher ist das Aus-
maß der Ödembildung von der Kochsalzzufuhr abhängig Bei Kranken mit
akut verkleinerter Blutmenge, besonders im Kollaps, sind wegen der Ver-
kleinerung des Glomerulumfiltrats und der verstärkten Natriumrückresorp-
tion Diuretica weniger wirksam

KOCHSALZ: Darf ich noch etwas zur Aldosteronausscheidung sagen?
Nach den heutigen Kenntnissen erscheint Aldosteron im Urin einmal als

fre es Aldosteron und als sein *pro* 3-Oxo-Komponente d. viel Säurehydrolyse ebenfalls fre es in seinem Molekül unverändert = Aldosteron liefert. In anderen Teil erscheint Aldosteron als 11-Dehydroaldosteron und als Tetrahydroaldosteron. Der Rest wird in 2- und 3- unbekannten Metaboliten ausgedrückt. Wenn man zu bedenken, daß die Tetrahydroaldosteron Metaboliten des Aldosterons beim Gesunden wahrscheinlich in einer Menge von etwa 10% des zu erwarten ist, also mehr als die Hälfte der gesamten Aldosteronfraktion, so ist es wahrscheinlich, daß es ein wertvoller Hinweis auf die Aldosteronproduktion und dem Jodothyroxinogenen Aldosteron noch liegen an den Tetrahydroaldosteron zu sein. Man kann dann die hier besprochenen Verschiebungen in Stoffwechsel und Hormonerkennung.

HILFER: Es gibt mehrere Wege, um die Tetrahydroaldosteron die Aldohydroxygruppe und zur Alkoholgruppe zu reduzieren.

KOCHER: Man sollte darauf achten, daß die Tetrahydroaldosteron bei hohen Metaboliten entsteht als Tetrahydroaldosteron. Die Metaboliten betreffen die Jodothyroxinogenen Aldosteron. Die Tetrahydroaldosteron Metaboliten betreffen die Jodothyroxinogenen Aldosteron.

HILFER: Ja, das ist die Aldosteron. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Jodothyroxinogenen Aldosteron.

PLUMB: Ich habe eine Frage zur Pathologie. Ich habe erfahren, daß die Aldosteron Metaboliten die Aldosteron Metaboliten betreffen. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten.

Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten.

STEF: Man kann sich vorstellen, daß die Aldosteron Metaboliten die Aldosteron Metaboliten betreffen. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten.

STEF: Ich habe erfahren, daß die Aldosteron Metaboliten die Aldosteron Metaboliten betreffen. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten.

HILFER: Wie wird die Aldosteron Metaboliten die Aldosteron Metaboliten betreffen. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten.

PLUMB: Ich habe erfahren, daß die Aldosteron Metaboliten die Aldosteron Metaboliten betreffen. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten. Die Aldosteron Metaboliten betreffen die Aldosteron Metaboliten.

SCHWIEGA: Die Diskussion über die Ausscheidung von Aldosteron und von Aldosteronmetaboliten hat Gelegenheit gegeben, zwei wichtige Fragen

Schließlich ist von Herrn GROSS und auch von Herrn HUYOERLAND

zu hören, daß es sich um die Ausscheidung von Aldosteron handelt und daß man

KUCZOREK: Darf ich noch etwas zur Aldosteronausscheidung sagen?
Nach den heutigen Kenntnissen erscheint Aldosteron im Urin einmal als

Kochsalzentzug bei Ödemkrankheiten

Von

H J HOLTMEIER

Bis zur Jahrhundertwende sprach man nur von einer Kochsalz- und Wasserretention. Um 1902 lenkten WIDAL, LEMIERRE, WILL, BLUM, STRAUSS u. a. das Interesse auf die Chloridretention, welche sie als den primär wichtigsten Faktor für die Kochsalz- und Wasserretention ansahen. PREIFFER u. WYSS u. a. leiteten um 1912 die bis in unsere Zeit geltende Theorie ein, daß nicht Chlorid, sondern Natrium eine geradezu hydrophile Rolle zukame. Durch spätere Untersuchungen von Austausch- und Resorptionsvorgängen in den Glomeruli bzw. Tubuli der Niere von Regulations-

tung, daß die Vorstellung einer Natrium- und Wasserretention heute geradezu zum Dogma dieser modernen Forschung geworden ist. Dies hat häufig nicht nur zur weitgehenden Unterbewertung von Chlorid geführt, sondern auch viele Autoren veranlaßt, keinerlei Chloridbestimmungen mehr vorzunehmen und jede Natriumretention, wo sie auch untersucht wird, einer Wasserretention oder Bewegung gleichzusetzen.

Wenn ich erneut neben Natrium auch die Bedeutung von Chlorid untersuche, bitte ich mir nicht zu unterstellen, deshalb Chlorid gegenüber Natrium eine dominierende Rolle zuzuschreiben, oder Natrium als quantitativ und qualitativ wichtigstes Kation seine führende Rolle beim Retentionsvorgang absprechen zu wollen. Eine extracelluläre signifikante Natriumretention und

aller Anionen und Kationen besteht im Ödem stets ($p < 0.01$) aus Natrium und Chlorid gemeinsam. Wir befinden uns heute in der

Diuretica zu beurteilen ist

SCHWIEGK Dann wäre noch meine letzte Frage Mutter und Kind geht es gut nach der Behandlung mit Hydrochlorothiazid?

SCHWIEGK Warum geben Sie eigentlich nur 1000 cm³ Flüssigkeit? Ist das nicht ein bisschen wenig? Ist das Wasser ist ihr dem Durstgefühl zu über ist Wurden nicht on abnehmen wenn

HEINTZ Dieselben Plasmaplasma-verhältnisse wie bei Graviditäts sind es zu sehen

arm ernährt werden sonst retinieren sie selbstverständlich das Wasser Ist etwas Besonderes zur Anwendung der Diuretica in der Kinderheil Kunde zu sagen?

HUNGERLAND Ich darf mich ganz kurz fassen In der Pädiatrie ist die Anwendung der Diuretica beschränkt weil wir die schweren Herz

Wurstwaren Konserven aller Art Brote Wurz und Kochsalz ersatzmittel Mineralwasser usw. welche (in Deutschland) bis in unsere Zeit vorwiegend chloridarm hergestellt wurden¹. Sie enthalten fast alle zusätzlich Konservierungs- und Geschmacks korrigentien die hoch Na⁺ haltig sind. Weite Verbreitung findet z. B. bei uns Titro Salz spezial (Nordmarkwerke) welches kaum Chlorid aufwies. Jedoch enthalten 5 g dieses Kochsalzersatzmittels — 61 maq Na⁺ und reines Kochsalz 85 maq Na⁺. Die Gesamttageszufuhr an Natrium bei streng Na armer Kost soll aber 17 maq Na⁺ nicht überschreiten. Dieses Salz wurde mit Erfolg therapeutisch verabreicht solange Cl⁻ in der Diät streng gedrosselt blieb (chloridarme Diät).

Wir unterscheiden zwischen

1. Kochsalz arme Kost
2. Natrium arme Kost
3. Chlorid arme Kost

Wie aus dem Aszites von Lebertumoren und Pleurergüssen usw. von etwa 50 Patienten zeigten vorwiegend die Anwesenheit von Natrium und Chlorid im ähnlichen Verhältnis wie in der extracellulären Flüssigkeit. Es wurden durchschnittlich im Ödem punktat etwa 1421 maq/l Na⁺ und etwa 1161 maq/l Cl⁻ festgestellt und in der gleichzeitigen Serumbestimmung zum Vergleich 1401 maq/l Na⁺ und etwa 1140 maq/l Cl⁻.

Diese Werte können bei bestimmten Erkrankungen in gewissem Ausmaß schwanken. Jedoch können keine wesentlichen Abwei-

chungen unter außergewöhnlichen pathophysiologischen Bedingungen so daß Schwankungen des Na/Cl Quotienten zwischen 11—14 bestehen können.

Es lassen sich zwei Aussagen über das Wesen der Ödemflüssigkeit machen (p. 1001)².

1. Natrium und Chlorid sind gemeinsam Hauptbestandteile des Ödems. Ihr Konzentrationsverhältnis ist der extracellulären Flüssigkeit ähnlich.

¹ Siehe Kochsalz arme Kost. Stuttgart (Thieme 1939).

² Siehe H. J. HOLTMAYER u. P. MARTINI. Dtsch. med. Wochschr. 84: 1208 (1959).

Gefahr wie die Pariser Schule unter LEMIERRE um die Jahrhundertwende nur Chlorid bewertete über die wichtigen Befunde beim Studium des Natriumstoffwechsels die Rolle von Chlorid zu unterschätzen. Wir vergessen daß der osmotische Druck stets nur durch die Summe der gemeinschaftlichen Wirkung von Kation und Anionen dargestellt wird. Ein Beispiel bilden die Untersuchungen mit Quecksilberdiuretica. Hydrochlorothiazid und Chlorothiazid die einen wesentlichen Teil dieses Symposiums einnahmen. Hg Diuretica wurden um die dreißiger Jahre in die klinische Therapie mit großem Erfolg eingeführt. Fast alle Autoren sprachen von einer dominierenden Chloridausscheidung die neben einer hohen Natriumausscheidung bestand und bezeichneten diese Medikamente als Saluretica. In den letzten Jahren prüften die meisten Autoren jedoch nur noch Natrium. Die Prospekte vieler Firmen glichen sich der Situation an und verkauften die gleichen Präparate jetzt als Natriuretica. Eine ähnliche Situation besteht z. Z. in der Literatur von Hydrochlorothiazid welches ebenfalls eine deutliche Mehrausscheidung von Chlorid zeigt aber als Natriureticum bezeichnet wird (Abb. 3).

Die Rolle des Chlorids in der Kochsalzarmen Kost

Die Erfolge der Kochsalzarmen Diät wurden in den letzten Jahren in erster Linie auf die Wirkung einer natriumarmen Kost zurückgeführt obwohl sie im Gegenteil in Deutschland in den vergangenen 30 Jahren vorwiegend durch eine streng chloridarme Diät erreicht wurden. Dies erklärt sich durch den Gebrauch von Kochsalztabelle(n) welche nur nach Chlorid errechnet waren. Die chemische Analyse der Lebensmittel ergibt nicht das Vorliegen von NaCl sondern einen unterschiedlichen Gehalt an Natrium und Chlorid sei es daß der Natrium oder Chloridanteil überwiegt.¹ Es ist nicht richtig daß in der Kochsalzarmen Diät benutzte Kochsalztabelle(n) aus Unkenntnis über den differentiellen Gehalt der Nahrungsmittel an Na^+ und Cl entstanden etwa weil noch keine Flammenphotometer bzw. Einzelanalysen existierten. In den bekannten Nahrungsmitteltabelle(n) von SCHALL, McCANCE und WIDDOWSON usw. stehen neben den Kochsalzwerten Einzelanalysen für Na^+ und Cl. Spätere flammenphotometrische Kontrollen der alten Na_2O_2 Bestimmungen haben nur eine größere Genauigkeit aber keine prinzipiellen Änderungen ergeben. Eine hohe Natriumbelastung erfolgte durch den Gebrauch von Kochsalzarmen Lebensmitteln der Industrie wie salzlose Fleisch-

¹ Therapiewoche 8: 336 (1968)

berücksichtigt werden müssen ist die Berechnung über eine gewisse Zeit erforderlich

Theoretisch lassen sich folgende Ausscheidungsquotienten im Urin (unter Bilanzbedingungen) erwarten

- 1 $\text{Na}/\text{Cl} = \text{um } 1,0$ (= Normalquotient) des Gesunden
- 2 $\text{Na}/\text{Cl} = \text{über } 1,0$ in Richtung 1,4 (= Eliminationsquotient) bei Ödemausscheidung
- 3 $\text{Na}/\text{Cl} = \text{unter } 1,0$ in Richtung 0,7 und tiefer (= Retentionsquotient) bei Ödembildung

c) Die Retention von Na^+ und Cl^- und H_2O

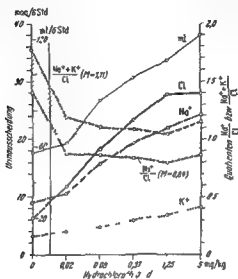
Aus dem differentiellen Gehalt des Ödems an Na^+ und Cl^- läßt sich auch bei Ödemausscheidung im Urin eine dem Konzentrationsverhältnis entsprechende Elektrolytausscheidung nachweisen. Deutlicher unter Na^+ und Cl^- Ausscheidung extracellulär 1,0 in Richtung

Das unterschiedliche Verhalten der Na^+ - und Cl^- -Ausscheidung bei Anwendung von Diuretica am Gesunden und am Kranken

Ödeme können nur an Personen untersucht werden, die welche gesunden Organismus treibt so rasch wie allen da ihm kein Störung steht Unter

suchungen von Diuretica am Gesunden vermitteln aber wertvolle Aufschlüsse über den möglichen Angriffspunkt. Als Beispiel mag das Verhalten Gesunder unter Carboanhydrat-Hemmung dienen. Nach anfänglich hoher Natrium-, Kalium- und Bicarbonatdiurese besteht ein eindeutiger Gewichts- und Wasserverlust, aber keine Chloridausscheidung. Sie ist also unabhängig von Acetazolamid. Durch kompensatorische Natriumretention in der Nachperiode (Gegenregulation des Gesunden) kommt es rasch wieder zum Ausgleich. Am Ende der Nachperiode sind trotz zwischenzeitlich

am Verhalten der Quotienten von Na^+/Cl gezeigt werden, welche konstant um etwa 0,84 unabhängig von der Dosierung bleiben. Gleichfalls ändert sich nicht die Quotientenlinie für $\text{Na}^+ + \text{K}^+/\text{Cl}$. Dies zeigt, daß im Tierversuch und bei Gesunden der Kaliumverlust weniger in direkter Abhängigkeit vom Präparat sondern



mehr von der Höhe der gleichzeitigen Chloridausscheidung und dem Ödemzustand zu stehen scheint. Beim Ödemkranken entfällt nach unseren Befunden diese scheinbare Abhängigkeit der Kaliumausscheidung von der Chloridausscheidung (wie beim Gesunden) weitgehend, da für das Anion Chlorid genügend gespeichertes Natrium (anstelle von Kalium) zur Verfügung steht. Das Variieren der Natrium- und Kaliumausscheidung unter diesen verschiedenen Gesichtspunkten spricht für einen vorwiegenden Angriffspunkt von Hydrochlorothiazid am Chlorid. Die dominierende Chloridausscheidung muß zur Überlegung anregen, ob ein primärer Angriffspunkt an der Rückresorption von Natrium noch möglich

Natrium und Kalium *nicht* aber *Chlorid* betreffen Anders verhält

Chlorid Ausscheidung evtl in die Nachperiode da infolge des primären Angriffspunktes der Carboanhydraschemmung zunächst die Natriumdiurese mittels Bicarbonatverlust eingeleitet wird

Natrium da keine Tendenz zum Ausgleich unphysiologischer Wasser und Mineralverluste wie beim Gesunden vorhanden ist

Ein ähnliches unterschiedliches Verhalten zeigen auch die Saluretica Jedoch besteht unter diesen Präparaten eine andere Elektrolytausscheidung als unter Acetazolamid da der Angriffspunkt andere tubuläre Funktionen betrifft Von Anfang an domi-

Natrium als begleitendes Ion zur Verfügung steht beobachteten wir eine hohe Natrium und geringe Kaliumelimination Die Bezeichnung Saluretica tauscht über die Tatsache hinweg daß die Chloridausscheidung gegenüber der Natriumausscheidung dominiert Es erscheint widersinnig diese Präparate unter Umständen sogar als Natriuretica zu bezeichnen Bei Bilanzuntersuchungen an 20 Patienten welche nur noch eine mäßige Ödem ausscheidung bezogen auf den Körpergewichtsverlust von insgesamt 2,5 kg in 3 Tagen unter der täglichen Gabe von 150 mg Hydrochlorothiazid zeigten und an Gesunden ist mit Signifikanz ($p = < 0,01$) ein deutliches Überwiegen der Chloriddiurese gegen

dort stets ein Überwiegen der Natriumelimination (Abb 3) Für Natrium wird bei ansteigender Chloridausscheidung unter höherer Dosierung vermehrt Kalium eliminiert Daß diese Relationen sich nicht ändern kann

3 Die Anwendung von Diuretica an Gesunden ist jedoch zur Beurteilung der Wirkung und des Angriffspunktes des Medikamentes unerläßlich. Der Vergleich zwischen Gesunden und Kranken ist wichtig und zwangsläufig mit einer gehen muß und dadurch Wirkungen unmöglich wird.

Zusammenfassung

Summary

Studies carried out by the author on the electrolyte content of the oedema fluid in patients have confirmed the fact that the Na/K quotient

ist, da für eine bestimmte Menge ausgeschiedenen Natriums

eine erhöhte Natriumelimination zu erwarten sein. Eine direkte Beeinflussung von Kalium ist nach den obigen Befunden nicht mehr anzunehmen. Eine wirksame Carboanhydrasehemmung wurde nur vermehrt Bicarbonat (nicht aber Cl^- beim Gesunden)

Diureticum nicht die
rher erfolgende Aus

■ daß ein wirksamer

Rückresorptionsmechanismus entfällt. Diese wichtigen Befunde lassen sich nur durch weitere kritische Untersuchungen klären, nicht aber durch die einseitige Erklärung, alle „Diuretica seien eben Natriuretica“ und eine Diskussion sei unnötig.

Auch unter Hydrochlorothiazid bestehen zwar andere, aber doch ähnliche Variationsmöglichkeiten wie unter Acetazolamid, die wiederum von der Größe des Ödemverlustes abhängen. Der Na^+/Cl^- Quotient im Urin liegt im Tierexperiment an gesunden Hunden um 0,84 (Abb. 3) und bei Patienten mit geringer Ödembereitschaft um 0,6. Bei Patienten mit deutlicherer Ödemausschwemmung von durchschnittlich etwa $-3,4 \text{ kg}$ in 3 Tagen werden Natrium und Chlorid in etwa äquimolaren Mengen ausgeschieden ($\text{Na}^+/\text{Cl}^- = 1,0$). Bei Patienten mit massiver Ausschwemmung von etwa $10-15 \text{ kg}$ usw. in 4 Tagen überwiegt die Natriumausscheidung im Urin die von Chlorid deutlich, da im Ödem stets mehr Natrium als Chlorid vorhanden ist. Der „Eliminationsquotient“ beträgt um 1,3. Je größer die Ödemausschwemmung, desto deutlicher kommt das Verhältnis Na^+/Cl^- in der ausgeschiedenen Ödemflüssigkeit zum Vorschein und desto unempfindlicher ist es gegen anderweitige Stoffwechseleinflüsse und Austauschmechanismen, die in diesen Größenordnungen keinen signifikanten Einfluß mehr ausüben können.

Zusammenfassend bedeutet dies für die Beurteilung von Diuretica und das Verhalten von Na^+ und Cl^-

1. Bei Anwendung eines Diureticums am Gesunden oder Ödemkranken lassen sich Unterschiede im Verhalten des Elektrolyt und Wasserhaushaltes nachweisen.

2. Der Gesunde besitzt kein ausschwemmbares Ödem und reagiert auf eine Störung des normalen Ionenmilieus mit kompensatorischen Elektrolytbewegungen, die beim Ödemkranken unnötig bzw. unmöglich sind.

Man will unter das Gegenteil nur dadurch nachweisen daß im Öd m mehr Chlorid als Natrium aufträte

KUCHINSKY Haben Sie es schon einmal versucht durch eine Verminderung der Chloridaufuhr diese letzten Natrium Chlorid in der Ödem flüssigkeit zu ändern?

HOJTMANN Unter streng chlorarmer Kost haben wir keine Veränderung in der Ödemflüssigkeit bekommen. Ich bin geneigt zu glauben daß es chloridfrei ist, daß sich unter Umständen auch dies erwahrt daß es sich verschieden und sich gegenüber Natrium eine dominante Rolle spielt und es ist selber habe in allen Pathologien auf das Alkaligehaltsverhältnis des Chlorids vom Natrium und seinen sekundären fast positiven Charakter hingewiesen. Aber Sie werden

KUCHINSKY Ich bin mir nicht ganz gewiss fragen kann man durch einen allmähigen Entzug der Chloridaufuhr eine Ödemausschwemmung bekommen?

HOJTMANN Ja ich habe es mir selbst streng versucht daß grundsätzlicher Versuch zum Erfolg führt und wirksam in bezug auf die Wasser- und Salzabfuhr zu bevorzugen. Bilanzbedingungen streng

Schränkung wurde bei Salzabfuhr noch zusätzlich 4 g täglich bei freier Anwesenheit der Speisen liegen und dann allmählich groß berechnet sowohl in bezug auf Chlorid als auch auf Natrium und es ist so. Die Kochsalzarme Kost wird ferner nach Kochsalztabelle berechnet. Da alle

Résumé

Les recherches de l'auteur sur la tension électrolytique des fluides

forte. Ces phénomènes doivent être aussi pris en considération dans l'évaluation de l'activité des diurétiques chez des individus normaux et chez des malades. Les inhibiteurs de la carboanhydrase entraînent surtout une élimination augmentée de Na^+ , H^+ et de bicarbonate. Une augmentation de l'élimination de Cl^- domine dans la diurèse provoquée par l'hydrochlorothiazide, tandis que l'élimination de Na^+ , et dans une mesure plus limitée celle de H^+ , sont secondaires. L'importance de ces observations est discutée.

Diskussion

KISCHINSKY: Ich möchte fragen, ob wirklich diese feste Relation zwischen Natrium und Chlorid in der Ödemflüssigkeit da sein muß. Könnte man nicht auch durch Verminderung der Chloridzufuhr die Ödemflüssigkeit chloridärmer machen?

HOLTMEIER: Wurden Sie die gleiche Frage erwähnen, wenn sie anstelle der Ödemflüssigkeit das Blutserum beträfe? Dieses ist nämlich ebenfalls

daß

1. Natrium und Chlorid stets gemeinsam den Hauptanteil der extracellulären Flüssigkeit, also auch des Ödems, ausmachen und

2. Natrium stets Chlorid überwiegt.

Dabei ist die letztere Relation, die sich durch den Quotienten Na/Cl ausdrücken läßt, in einem bestimmten Bereich ebenfalls als gesichert anzusehen. Im normalen Serum beträgt nach PRINZ der Mittelwert für Na^+ 138 mEq ($\pm 3,4$) und für Cl^- 102,2 mEq ($\pm 2,2$). Alle Befunde bestätigen das signifikante Überwiegen von Natrium. Unter pathologischen Bedingungen

Jahrzehnte eine 'chloridarme' Kost mit therapeutischem Erfolg verabreicht wurde, insbesondere bei den strengen Kostformen und 1 g NaCl/Tag.¹

KUSCHINSKY: Ja, das wäre ja eine ganz entscheidende Sache. Das würde doch heißen, daß man einem Ödemkranken entweder das Natrium entziehen oder das Chlorid entziehen muß, das käme auf dasselbe heraus.

HOLTMEIER: Ja, das glaube ich auch.

KUSCHINSKY: Das wäre eine wichtige neue Erkenntnis.

Es ist zu erwarten, daß die Bedeutung der Kochsalzarme Kost in der Zukunft noch weiter zunehmen wird.

Allen Zweifeln muß bei
hohen Mengen Rechnung getragen werden.

¹ s. "Kochsalzarme Kost" Stuttgart: G. Thieme 1959, und Therapie-woche 8, 336 (1958).

intoxikation

SCHWIFOK Es wurde ja allen Erfahrungen der neuen Zeit wider

SCHWIFOK Doch die ist schon da vorausgesetzt daß Sie natriumfrei ernahren Wenn Sie aber 3 g Natrium pro Tag zusätzlich geben dann hat der Herzkranke ja ohne weiteres die Möglichkeit Wasser plus Natrium zu retinieren

HEINTZ Ob sich in den letzten 2—3 Jahren diese Auffassung nicht etwas geändert hat? BERLINER z. B. weist ausdrücklich darauf hin daß man bei Ödemkrankheiten nicht nur das Natrium einzuschränken hat sondern auch die Wasserzufuhr

erreichen

HEINTZ Diuretica führen zu einer osmotischen Diurese Die Wasser diurese wird doch wahrscheinlich durch einen anderen Mechanismus bewirkt

HUNGFRAND Ich möchte bei dieser Gelegenheit in Erinnerung bringen daß die Pädiater früher das nephrotische Ödem mit Natrium

„The same“ wird ver
mit
le
m t
“

Ausscheidung des Cl durch die Niere = fort. Abtransport und/oder gar ver-
schluckt

Witz: Es ist schon so, daß die Natur es liebt, gute und laß das

1. *Chlorophyll a* and *Chlorophyll b* were determined by the method of Arar and Collins (1971) using a Shimadzu 1601 UV-Visible Spectrophotometer. The concentration of chlorophyll was expressed in mg g⁻¹ of dry weight.

große Hoff

Summator Darf ich vorstellen Ich bin Ich bin Ich bin Ich bin

100

Nahrung von Handen ist um eine Nat in pl b freet n n m Ser m
zu bekommen

überwiegt, wird erst deutlich, was es bedeutet, wenn unter Hydrochlorothiazid mehr Cl^- als Na^+ ausgeschieden wird. Man sagte mir vorhin, eigentlich wurde nicht so viel mehr Cl^- als Na^+ eliminiert. Wenn man dieses Problem physiologisch sieht — ich finde nämlich, daß man sehr unphysiologisch arbeitet, wenn man diese Relation zwischen Na^+ und Cl^- nicht sieht —, dann erkennt man, daß die Mehrausscheidung von Chlorid für den menschlichen Organismus in Anbetracht des wesentlich geringeren Anteils im Ödem ein außerordentlich wichtiges Phänomen darstellt. Beim Cor pulmonale erwähnen Sie einen stark veränderten Na/Cl Quotienten. Ich selbst habe im Dispositiv gezeigt, welche Abweichungen bei diesen Fällen gemessen werden können. Für die Deutung der Wirkung der chloridarmen Kost wurde dies ganz meiner Erwartung entsprechen, daß diese in bezug auf die Wasserbindung um so geringer wirksam wird, je stärker der Chloridspiegel erniedrigt wird. Aber auch diesen Veränderungen beim Cor pulmonale sind Grenzen gesetzt, denn vergessen wir nicht, daß Ödem und Blutserum als extracelluläre Flüssigkeit keine allzu großen Abweichungen untereinander zeigen können.

Herrn NATHAN möchte ich bestätigen, daß wir in bezug auf den dominierenden Retentionsmechanismus von Natrium der gleichen Meinung sind. Auf Grund der jetzigen Befunde sehen wir keinen Anhalt, Chlorid eine dominierende Bedeutung zuzugestehen. Aber dies schließt ja nicht aus, daß man es untersucht. Natrium und Chlorid bilden schließlich beide gemeinsam den Hauptbestandteil der extracellulären Flüssigkeit, also auch des Ödems. Wir müssen uns fragen, was für eine Rolle Chlorid in diesem Geschehen spielt. Man kann doch nicht hingehen und nur noch „von Wasser und von Natrium“ reden, obwohl jeder weiß, daß der osmotische Druck stets die Summe der Wirkung von Kationen und Anionen darstellt.

CIL. A. FRIDBERG: I just wanted to say that I thought you should start a society for prevention of cruelty to chloride ions.

HOLTMEIER: Ich hoffe, Sie als erstes Mitglied begrüßen zu dürfen!

KISHIMOTO: Ich möchte noch einmal fragen, ob bei einer chloridfreien Kost die Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit verändert ist.

HOLTMEIER: Ein chloridarmes Ödem ist nicht durch eine Diät zu erzeugen.

HÄGERLAND (zu HOLTMEIER): Die Ödemflüssigkeit ist ein Teil der extracellulären Flüssigkeit, und ein Teil der extracellulären Flüssigkeit ist das Blut. Beides bildet eine Einheit. Wir können deshalb keine Konzentration in der Ödemflüssigkeit herbeiführen, die sich wesentlich von den Elektrolytkonzentrationen des Blutes unterscheidet, und darin liegt die Erklärung dessen, was Herr HOLTMEIER gesagt hat. Es besteht ein ununterbrochener Ausgleich zwischen Blut und extravasaler Flüssigkeit, und wir können im Blut die Anionen nicht beliebig variieren, wie gesagt wurde. Wir können z. B. nicht ein Ionogramm des Blutes haben, in dem die Chloridkonzentration nur 10 mEq/l beträgt und die Cl^- Ionen durch Bicarbonat-Ionen und Phosphat-Ionen ersetzt werden. Ehe solche Konzentrationen erreicht wurden, wäre der Patient längst gestorben. Wir können deshalb durch diätetische Maßnahmen die Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit nur insoweit ändern, als wir die Zusammensetzung der Blutflüssigkeit durch diätetische Maßnahmen ändern können und bekanntlich ist diese Möglichkeit außerordentlich beschränkt. Ich darf nur daran erinnern, daß bei sehr starkem Chlorverlust oder bei einer Einschränkung der Chlorzufuhr die

Ausscheidung des Cl durch die Niere sofort sehr gering wird oder gar verschwindet

WIR: Es ist schon so, daß das Natrium das wichtige ist und daß das

große Rolle

praktisch so, daß die Nidembildung und die Nidmausschwemmung der

zu beklagen.

Diskussionsthema Optimale Kombinations- und Dauertherapie

KITFINSCHWIBY Ich möchte kurz etwas Grundsätzliches zur Kombination von Diuretica sagen. Man kann z. B. die Diamox Wirkung verstärken, wenn man Calcium in relativ kleinen Mengen gibt. Die diuretische Wirkung von Calcium ist potentiell und hängt vom bereits bestehenden Harnfluß ab. Bei oligurischen Patienten tritt aber fast regelmäßig eine deutliche Steigerung der Wasser- und NaCl Ausscheidung um etwa 50% in der ersten Stunde ein, die dann in der Folgezeit allmählich abklingt. Mein Mitarbeiter S. HÄVZ hat diese diuretische Wirkung des Calcium näher analysiert.¹ Es ergibt sich, daß die Na Rückresorption deutlich abnimmt, wobei besonders der tubuläre Na/K Austausch zurückgeht, dafür aber vermehrt H Ionen ins Tubulolumen abgegeben werden (Anstieg der titrierbaren Harnacidität) und auch die Ammoniak Ausscheidung zunimmt. Offenbar handelt es sich um eine selektive Membranwirkung, die die K Sekretion bzw. den Na/K Austausch stärker beeinträchtigt als die H Ionen Abgabe. Es resultiert demnach ein umgekehrtes Bild, ein Pendant zur Wirkung von Acetazolamid. Wenn man 3 bid nach einer Diamox Gabe 10–20 cm³ einer 10%igen Lösung von Calciumgluconat injiziert, dann wird die bereits in Gang befindliche Diuresis erheblich verstärkt und zwar wird jetzt der Harn sauer und die Kaliumausscheidung, die ja durch Diamox beträchtlich gefordert war, geht zurück. Also es ist ein grundsätzlich verschiedener Wirkungsmechanismus und ich glaube, daß man auch andere Diuretica mit unterschiedlichem Angriffspunkt klinisch in entsprechender Form zur Anwendung und zur Kombination bringen kann.

WENDEL Wir versuchten die Schwierigkeiten bei der Therapie von Leberkranken mit Diuretica durch Kombination von Hydrochlorothiazid mit anderen Präparaten zu beheben. Bei Fällen, die auf eine Hydrochlorothiaziddosis von 100 mg keine Wirkung zeigten, trat auf 300 mg pro die nur eine unwesentliche Verbesserung des Effektes ein. Dagegen konnten wir in 18 Versuchen bei Fällen, die mit 150 mg Hydrochlorothiazid allein nicht reagiert hatten, mit zusätzlicher Gabe von Acetazolamid eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 1 kg erzielen. Nur in einem Fall hatten wir einen Versager. Durch die stark vermehrte Kaliumausscheidung stieg die Gefahr des Koma beträchtlich.

SCHWIBER Darf man die Kochsalzrestriktion lockern, wenn man dafür eine Dauertherapie mit Diuretica durchführt? Es gibt ja Patienten, die die Kochsalzrestriktion nicht durchführen können, die auf Reisen sind und die auf Gaststättenessen angewiesen sind. Kann man da die unvermeidbar zu große Kochsalzzufuhr durch eine Dauertherapie mit Diuretica korrigieren oder liegen darin grundsätzliche Gefahren? Es wäre vielleicht doch wichtig darüber ein Wort zu sagen.

SEIDENTHALER Im Hinblick auf die einfache und wirksame Anwendung der neuen Diuretica wurde die Frage aufgeworfen, ob die Natriumrestriktion bei hydropischen Krankheiten aufrechtzuerhalten oder einer unbegrenzten Natriumzufuhr der Vorzug zu geben sei. Da die neuen Diuretica den Vorteil

erubrigt sich natürlich eine medikamentöse Therapie zur Kochsalzausschwemmung. Bei der Mehrzahl der Fälle läßt sich jedoch erfahrungsgemäß eine streng NaCl arme Diät auf die Dauer nicht durchführen. Hier erscheint die Forderung der Kochsalzdiurese durch regelmäßige Verabreichung eines Diureticums sinnvoll. Auch unter diesen Umständen befürworten wir jedoch keineswegs eine uneingeschränkte Kochsalzzufuhr sondern ermitteln für jeden Patienten die bei gleichzeitiger Verabreichung von höchstens 10 bis 20 mg Hydrochlorothiazid noch tragbare NaCl Menge. Diese beträgt im Durchschnitt 3–5 g NaCl pro Tag. Diese erleichterte Kochsalzbeschränkung läßt sich nach unseren Erfahrungen im allgemeinen ohne Schwierigkeiten durchführen.

HOLLANDER I might say a few words about the diuretic action of chlorothiazide relative to salt intake. In the experiences that we have had with hypertensive individuals with and without congestive heart failure we have no convincing evidence that a moderate intake of sodium blunts the diuretic effect of chlorothiazide or hydrochlorothiazide. I show yesterday if you start a patient on chlorothiazide and

sodium
thiazid
balance

CH

HOLLANDER No we have not done these experiments in heart failure but I suspect that the same results would be obtained in the cardiac patient who has been restored to a dry weight with the thiazide compounds.

I would like to make an additional comment on dietary salt intake in heart failure. If a patient with congestive heart failure is restored to a dry weight with diuretics and if he has an intake of 200 mg sodium per day he does not need further diuretic treatments since a

fluid overload is necessary for an excessive formation of extracellular fluid and oedema. However it is conceivable that he could retain water without sodium, but under these conditions he would develop a chronic dilution hyponatraemia, a rare complication of heart failure. Since there are very few patients who will adhere to a 200 mg sodium intake oral diuretics are not only given therapeutically but also prophylactically to prevent the retention of fluid. In my way of thinking the major contribution of oral chlorothiazide and hydrochlorothiazide is in the prophylactic treatment of heart failure. Another important contribution of these potent oral diuretics is that they permit a more liberal intake of dietary salt in the cardiac patient and hence make life more enjoyable for him. They also allow the hypertensive patient without heart failure to lead a normal life for as I pointed out earlier these drugs effectively lower blood pressure on a 200 meq sodium intake as well as a 9 meq sodium intake. However in an occasional case refractory to chlorothiazide or hydrochlorothiazide restriction of dietary sodium may lead to a satisfactory reduction in blood pressure with these compounds.

CH H. FRIDBERG There is no doubt that if you increase the sodium intake in a patient and I am confusing this discussion entirely to patients with heart failure e.g. if you give patients with heart failure more than 200 mg the diuretic effect is not lost. On the contrary such an increase in sodium intake has been utilized as a method of increasing the diuretic effect in patients who are refractory. But I think we ought to be clear as to our objective. When we discuss patients with oedema we are concerned

of sodium equal to or in excess of the intake

Obviously and this is the second point which should be clear one

pleasant and I do not go around giving people 400 mg of sodium a day who can take more

As a matter of fact there is an unusual premise in Dr HILANDER's discussion of the patient who is on a 400 mg sodium diet and is well controlled and does not form edema. The usual patient that we put on a 400 mg sodium diet is one who really cannot be completely free of edema. Now there are some patients who are so strict because they know they have a heart failure that you do not get them to take more than the 400 mg of sodium daily. If that control then there is no need for diuretics. If they are unhappy and they want more salt we may give them more and use diuretics. For example we have many patients who have had a mitral communication regarding which the question arises: How strict must they be with respect to sodium intake? We progressively increase the allowance of sodium. And as we relax the line we find that they are unable to take more than, e.g., 3 g of sodium a day. In which case there is no problem. But as a matter of fact they can only take 1 g daily. Now it is true that these people are performing the experiment all the time. We tell them that if they fill with water they do not need any diuretic. If however

heart failure or I have called us for then it is because of pulmonary edema. It is not that simple. It can be interpreted as trying to make the patient adhere to the diet. Perhaps there is a possibility of a difference of opinion as to the understanding of the conclusion on the diuretic response does not necessarily imply that salt intake is increased but one must be careful whether increasing more salt the increased diuresis keeps pace with the increased salt intake. Secondly, patients are not restricted to a lesser intake of sodium than is necessary for that patient's degree of heart failure. Thirdly, where

that degree of restriction becomes either intolerable or impractical the salt allowance is liberalized as a concession to this impracticality or this imputability by covering the difference in his tolerance for salt and intake by a corresponding use of diuretics

HOLLANDER: It would be difficult, at least in our clinic, to manage patients in the way that you have described, especially since an individual's tolerance of salt may vary with a number of uncontrollable conditions such as the stage of heart failure, the time of day, the weather, exercise and stress

CH. A. FRIEDBERG: It does not vary that much

HOLLANDER: However, we agree that it does vary, and for that reason we also are in favour of giving an oral diuretic to those patients who have an impaired sodium excretion

CH. A. FRIEDBERG: The fact is that it does not vary enough so that I have any serious problem with patients with heart failure

HOLLANDER: This is the last question. If an ideal oral diuretic was available which was effective and had no side effects, would you not add it to the treatment for added protection against fluid retention?

CH. K. FRIEDBERG: No, I do not believe, as a general principle, in adding a drug if it is not necessary. I use it only when the patient demonstrates to me that he needs it. I do not believe in this idea.

SHERRLOCK: I think I would like to back up Dr. FRIEDBERG in what he said, but I think we are probably talking at cross purposes in that Dr. HOLLANDER is referring to effects in normal people and in mild hypertensives.

CH. K. FRIEDBERG: But he made a point specifically for heart failure.

SHERRLOCK: If I might just relate the question to cirrhotics. You can predict the weight increase of a patient with cirrhosis of the liver and

are more difficult to interpret since you have to be more
ly to all cirrhotics and furthermore try to use much lower doses than you

in (starting with 50 mg per day) ~ for 1 5 hypoglycemia or coma has been observed in 8 patients

HOLLANDER: There is no other aspect to this problem which should be discussed and what is the possible relationship of serum electrolyte disturbances caused by the surreptitious dietary salt intake. Perhaps you have some information regarding this matter. Dr. SIKKES: I can speak mainly from observations on hypertensive individuals. It would appear that as you restrict salt intake in these individuals receiving the azides the alterations in serum electrolytes especially the hypokalemia serum potassium become more frequent and severe. We therefore usually place our patients on a moderate sodium but high potassium diet to prevent these electrolyte imbalances which are well recognized. Observations have been made in cardiac and chronic patients. Dr. RICHMAN: It has told us that he has not been impressed with the frequency of hypoglycemia in cardiac patients treated with thiazide compounds limiting a moderate salt intake of about 8 g per day. However the absence of hypoglycemia in these cases might have been due to the small dosage. I should conclude with having averaged about 50 mg per day.

WITBLICK: It depends entirely on the type of patients you are dealing with and the condition with which they are particularly high amounts of potassium in the urine and this is probably increased by sodium restriction. It is in such patients that a diuretic is likely to result in potassium retention instead of sodium. This will happen whatever the sodium intake. These cases are pretty mild and if it does not arise. This is a particular group of severe with which as I am mentioning.

Schlußwort

SCHWIECK Wir haben nun in den vergangenen 4 Tagen die Probleme eingehend diskutiert die sich auf Grund der neuesten Untersuchungen im Zusammenhang mit Problemen der Diuresis und der Anwendung der Diuretica ergeben haben Ich darf wohl sagen daß wir in einer lebendigen freien und objektiven Diskussion alles Für und Wider erörtert haben was sich aus dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens und unserer Erfahrung ergeben hat Wir konnten bei einer Reihe von Fragen eine Übereinstimmung der

Schluß allen Teilnehmern dieses Symposiums für ihre Mitarbeit danken insbesondere auch der CIBA die es ermöglicht hat daß wir Wissenschaftler aus aller Welt zu dieser Diskussion versammeln konnten

Autorenverzeichnis

- Berning H 271
 Buhloff M 67
 Buchhorn F 39 54 11 4 57 18
 59 60 104 109 247 342 343
 Cholanian, A V 29
 Frey J 16 54 137 169
 Friedberg Ch K 13 33 50 111
 189 199 210 219 220 221 244
 249 250 251, 254 270 274 280
 313, 311 364 367 368 370
 Friedberg A 85 86 32 342 343
 341 346
 Gaunt R 168 170 188 187 180
 272
 Grösel U 80 144
 Gross F 10 81 137 134 131 160
 167, 108 187 184 273 29 341
 Heidenreich O 19 141
 Heintz R 54 136 139 160 149
 210 294 343 347 361 362
 Herken H 37 50 81 138 139 140
 247
 Hess R 34 112 136 137 139 140
 141 142
 Hoffmeister W 141 212
 Hollander, W 54, 141 160 162 148
 247 249 271 272 273 29 321
 320, 364 370 371
 Holtmeier H J 59 80 87 84 220
 255 256 31 314 319 360 361
 363 364
 Hungerland H 14 54 59 83 85
 140 212 213 215 244 251 24
 313 316 362 364
 Jahrmärker H 191 212 213 214
 215 219 220
 Kerschmidt, A 14 34 132 236
 273 360
 Kozorek K H 247 360 341 342
 343 344 345
 Kreck H 141 164 24
 Kuhns K 256 273
 Kuschinsky G 14 17 81 140 220
 293 295 358 359 360 364
 Lense H 215 216 295 313, 324
 325 367
 Martins C A 220 231 273 273
 Müller A F 86 87 163 166 249
 247 273 341 342 343 344
 North H 90 220 363
 Ochsadt H 14 17 14 19 20 59
 Pette H F 19 32 39 35 34 111
 160 166 167 168 169 180 189
 Reub F 17 31 32 34 34 30 137
 174 165 167 213 215, 219 220
 226 270 272 274 293 294 295
 296 326
 Richter h H 34 90 91 140 119
 160 253 255 258 270 363 370
 Rieker G 20 67 58 81 82 86
 83 90 213 247 303
 Sarte H 250 250 273, 294 295
 321 326 347
 Schwyzk H 14 19 31 34 36 37
 56 57 59, 60 81 83 84 90 139
 169 190 211 219 244 249 252
 254 256 277 270 272 273 274
 290 344 345 348 367 361 362
 363 360
 Stecker K 314 270 271 272 273
 274 32 32 370 371
 Sugenthaier W 89 240 243, 360
 Ulrich K 1 17 21 32 33 34 35
 36 37 38 37 38 39 89 142 167
 Wehmeier H 313
 Wenslka F G 247 270 272 274
 366
 Wilkins R W 79
 Witz R 36 36 36 36 36 36 36 36
 361

Sachverzeichnis

- Acetazolamid = auch Diamox
 - Hypertonie 315
 - und Ionenaustauschmechanismus 152f
 - Nebenerscheinung Praxoma 274
- Schwangerschaftstoxikosen 315
- Wirkung auf Bicarbonat Rückresorption 109
 - auf Kohlensäure 148
 - auf Mitochondrien 130f
- Acidose metabolische "D 90
 - respiratorische 90
- ACTH nephrotisches Syndrom 287f
 - Wirkung auf Clearance 283f
- Addison'sche Krankheit 88 261
- Adiuretin Ausschüttung 67f 223
 - Wirkung auf distalen Tubulus contortus 44 55
 - auf Natrium Ausscheidung 29 34f
- Adrenalin Wirkung nach Hydrochlorothiazid Behandlung 187
- Aldosteron und Lebercirrhose 260
 - und Ödembildung 285
 - Reabsorption und Ausscheidung von Kalium 168
- Aldosteron Antagonisten = auch Spirolacton
 - 106 224 246f 261 267 320
- Aldosteron Ausscheidung Hemmung der 172f 194
- Herzinsuffizienz 224 341f
 - Natrium Ausscheidung Korrelation mit 342
 - renale 74 79f
- — Schwangerschaft 340f
- Aldosteron Metaboliten 344f
- Aldosteron Produktion Steuerung der 72f 80f 87f 259
 - Unterdrückung durch Amphenon 186
- Aldosteron Regulation Wirkung der Vagusdurchtrennung auf 86
- Aldosteron Sekretion und Amino-nucleosidnephrose 127
- Aldosteronismus primärer 141
- Allosteronartige Wirkung der Diuretica 212
- Alkalose metabolische 75 89
- Aminoacidurie renale 99
- Aminosometradin (Robeton) Wirkungsweise 229
 - Vergleich mit anderen Diuretica 231
- Aminophyllin Kombination mit Quecksilber Diuretica 240
- Aminosäuren Rückresorption 99
- Aminouracil Diuretica (Mictin) 279
- Ammoniak Ausscheidung Speciesdifferenzen 97 140
- Ammoniak Produktion enzymatische 100 106f
 - der Niere (Schema) 107
- Ammoniak Sekretion und Wasserstoffionenkonzentration (Harn) 151
- Ammoniumchlorid Kombination mit Diamox und Quecksilber Diuretica 240
- Amphenon Wirkung auf Nebenniere 186 200
- antidiuretisches Hormons Adiuretin
- Apresolin 180
- Aacites 259f
 - bei Lebererkrankungen Fudrex 265
 - Seruminjektionen bei 270
- Baroreceptoren 86
- Benzoethiodiazin Diuretica
 - Wirkungsweise 153
- Bicarbonat Ausscheidung nach Chlorothiazid Hydrochlorothiazid 168
- Bicarbonat Rückresorption 148f
- Biokatalytisches System (Schema) 106
- Blutverteilung Messung der intrarenalen 17
- Blutvolumen Verminderung 74 343f

Boeckische Krankheit osmotisch
Diurese bei 136

Calcium diuretische Wirkung 366
— Wirkung auf Mitochondrien 125
136

Calciumthiosulfat Iyodnephrose
287f

Capillarschleifen (Nierenmark) 21f

Carbonhydraschemmer Wirkung
auf Kaliumhaushalt 241
Wirkungsweise 190 197 193

Chlor Ausscheidung bei nephroti-
sem Ödem 85

Chloridkonzentration (Niere) 24f

Chloromerolrin (Neolurin) 33
— und Ionenaustauschmechanis-
mus 154

Chlorothiazid auch Diureti-
kumcarbonat Ausscheidung 114
Chirurgische Krankheit 1
Digitalis Arrhythmien Verstar-
kung der 236
Dosierung 23, 24 216 273 304
326
Cistostolem 232f

Herzinsuffizienz Prophylaxe 308
Hypertonie 277f 315f 321f
und Ionenaustauschmechanis-
mus 152f

Kalium Ausscheidung 23 243
— und Kochsalz 131 253 251f 364
Kombination mit Acetazolamid
332
mit Minoxidol Antagonisten
267
mit anderen Antihyperten-
siva 315
mit O₂ Flurohydrocortison
297f
mit Kalium 249
mit Pantolium Mecamyl-
amin 325
mit Iauwölfs 362
mit Nifedipin 303

Lebererkrankung 264f 370

Nebenerkrankung Agnathia
cytosa 192
Circulation 215 236
Hauterythem 192
Kaliummangel 236
Magenbeschwerden 192
Präkoma 254 274
Thrombopense 192

Chlorothiazid Nebenwirkungen
318f

Nephritis chronische 294
nephrotisches Syndrom 294f

Natriuminsuffizienz 294

Ödem nephrotischer 289

Quecksilber Diuretika adiktive
Wirkung 227f

Pestoktostoffanstieg nach 294

Vergleich mit Acetazolamid 182
229 261
mit Hydrochlorotiazid 159f
162 164 142 236 248f
253 26 272f 303
mit H₂O 294f
mit Quecksilber Diuretika
194 215 229f 240

Wirksamkeit nach Quecksilber
Diuretika 161

Wirkung auf Mitochondrien 30
auf Carbonhydras 182
auf Elektrolyte bei Hyper-
tonie 301
auf Glomerulumfiltration
117 302
auf Harnabscheidung 21
auf Kalium Ausscheidung 242
auf Spezifität bei
Hypertonie 301
auf Natrium Ausscheidung
341f
auf Natrium Rückwirkung
1 161 277
auf Plasmaschleim 302 32
auf Pressormechanismus
(Niere) 141
auf Urinolytomen bei Nieren-
krankheiten 240

Wirkungsweise 176 188 215
221 249 321

Chlorothiazid Präparate Herzinsuf-
fizienz 227 23
Hypochlorämie 191
Kombination mit Queck-
silber Diuretika 23, 231f
mit Rausolfin Präpara-
ten (azidien) lockern
324f

Nebenerkrankung Cistostolem
215 236
Quecksilber Diuretika
Intervallbehandlung 235

Chlorothiazid Wirkung auf 231f

Sachverzeichnis

- Acetazolamid s. auch Diamox
 Hypertonie 315
 und Ionenaustauschmechanismus 152f
 — Nebenerscheinung Präkoma 274
 Schwangerschaftstoxikosen 315
 Wirkung auf Bicarbonat Rückresorption 109
 auf Kohlensäure 148
 auf Mitochondrien 130f
- Acidose metabolische "O 90
 respiratorische 90
- ACTH nephrotisches Syndrom 247f
 Wirkung auf Clearance 283f
- Addisonische Krankheit 83 261
- Adiuretin Ausschüttung 67f 293
 Wirkung auf distalen Tubulus contortus 44 50
 auf Natrium Ausscheidung 29 34f
- Adrenalin Wirkung nach Hydrochlorothiazid Behandlung 187
- Aldosteron und Lebercirrhose 260
 und Odembildung 280
 Reabsorption und Ausscheidung von Kalium 168
- Aldosteron Antagonisten s. auch Spirilacton
 ICC 274 246f 261 267 300
- Aldosteron Ausscheidung Hemmung der 12f 194
 Herzinsuffizienz 224 341f
 Natrium Ausscheidung Korrelation mit 342
 renale 74 79f
 Schwangerschaft 340f
- Aldosteron Metaboliten 344f
- Aldosteron Produktion Steuerung der 72f 80f 87f 29
 Unterdrückung durch Amphiphenon 186
- Aldosteron Regulation Wirkung der Vagus durchtrennung auf 8f
- Aldosteron Sekretion und Aminonucleosidnephrose 127
- Aldosteronismus primärer 144
- Aldosteronurie Wirkung der Diuretica 212
- Alkalose metabolische 75 89
- Aminoacidurie renale 93
- Aminosometradin (Rohieton) Wirkungsweise 229
 Vergleich mit anderen Diuretica 231
- Amnophyllin Kombination mit Quecksilber Diuretica 240
- Aminosäuren Rückresorption 99
- Ammoniak Diuretica (Victin) 229
- Ammoniak Ausscheidung spezifische Differenzen 97 140
- Ammoniak Produktion enzymatische 100 106f
 — — der Niere (Schema) 107
- Ammoniak Sekretion und Wasserstoffionenkonzentration (Harn) 151
- Ammoniumchlorid Kombination mit Diamox und Quecksilber Diuretica 240
- Amphenon Wirkung auf Nieren 186 260
- antidiuretisches Hormon s. Adiuretin
- Aprisolin 180
- Ascites 253f
 bei Lebererkrankungen Esidrex 265
 Seraminjektionen bei 270
- Barorezeptoren 86
- Benzothiadiazin Diuretica
 Wirkungsweise 153
- Bicarbonat Ausscheidung nach Chlorothiazid Hydrochlorothiazid 168
- Bicarbonat Rückresorption 148f
- Biokatalytisches System (Schema) 106
- Blutverteilung Messung der intrarenalen 17
- Blutvolumen Verminderung 74 343f

- Boeckische Krankheit osmotische Diurese bei 126
- Calcium diuretische Wirkung 266
- Wirkung auf Mitochondrien 125 136
- Calciumthiosulfat Lipodnephrosis 250f
- Capillarschleusen (Nierenmark) 21f
- Carbonhydraschlepper Wirkung auf Kaliumhaushalt 241
- Wirkungsweise 190 192f 373
- Chlor Ausscheidung bei nephrotischem Ödem 85
- Chlorid Konzentration (Niere) 24f
- Chloromerodrin (Neohydrin) 235
- und Ionenaustauschmechanismus 134
- Chlorothiazid s auch Diurid
- Bicarbonat Ausscheidung 165
- Cushing'sche Krankheit 215
- Digitalis Arrhythmien Verstärkung der 236
- Dosierung 235 238 266 273 304 375
- Gestoseodem 232f
- Herzinsuffizienz Prophylaxe 369
- Hypertonie 297f 315f 374f
- und Ionenaustauschmechanismus 131f
- Kalium Ausscheidung 253 283
- und Kochsalzdiät 235 254f 369
- Kombination mit Acetazolamid 332
- — mit Aldosteron Antagonisten 267
- — mit anderen Antihypertensiva 215
- — mit 9 α Fluorohydrocortison 293f
- — mit Kalium 289
- — mit Pentolamin Mecamylamin 325
- — mit Rauwolfia 302
- — mit Spironolacton 305
- Lebererkrankung 264f 370
- Nebenerscheinung Agranulozytose 192
- — Gichtauslösung 215 236
- — Hauterythem 192
- — Kaliummangel 236
- — Magenbeschwerden 192
- — Pruritus 264 274
- — Thrombopenie 192
- Chlorothiazid Nebenerscheinungen 318f
- Nephritis chronische 294
- nephrotisches Syndrom 294f
- Niereninsuffizienz 294
- Ödem nephrotisches 289
- Quecksilber Diuretica additive Wirkung 227f
- Peststoffsstoffwechsel nach 294
- Vergleich mit Acetazolamid 182 279 265
- mit Hydrochlorothiazid 189f 162 169 185 236 248f 253 266 272f 303
- mit Placebo 293f
- mit Quecksilber Diuretica 194 215 229f 270
- Wirksamkeit nach Quecksilber Diuretica 165
- Wirkung auf Blutchemismus 305
- auf Carbonhydrat 182
- auf Elektrolyte bei Hypertonie 301
- auf Glomerulumfiltration 167 302
- auf Harnwasserpiegel 216
- auf Kalium Ausscheidung 182
- auf Körperflüssigkeit bei Hypertonie 301
- auf Natrium Ausscheidung 381f
- auf Natrium Rückresorption 159 185 277
- auf Plasmavolumen 302 325
- auf Pressormechanismus (Niere) 141
- auf Urinvolumen bei Nierenkrankheiten 295
- Wirkungscurve 176 189 215 279 299 321
- Chlorothiazid Präparate Herzinsuffizienz 227 253
- Hypochlorämie 194
- Kombination mit Quecksilber Diuretica 225 233f
- — mit Rauwolfia Präparate Ganglienblockern 324f
- Nebenerscheinung (siehe) Auslösung 236
- Quecksilber Diuretica Intervallbehandlung 235
- Clearance ACTH Wirkung auf 293f

- Clearance des freien Wassers 41 48
54 188 189
Hydrochlorothiazid 189
— Inulin 279f
Kreatinin 10 189
osmolare 41f 54
Paraaminosalicylat 15
Coma hepaticum Mechanismus des
263 270
Connasches Syndrom (Hyperaldo-
steronismus) 73 89 146
Cor pulmonale Carboanhydrase
hemmer bei 194
Diurese bei 272
Natrium/Kalium Quotient
bei 364
Corticoiderhelutbildung beim Ionen-
transport 85
Corticosteroide Natrium Ausschei-
dung nach 83
— nephrotisches Syndrom 287 294
Cortison Lebercirrhose 273
Cushing'sche Krankheit Diuretica
bei 215
Darro's Mannetsches Gleichgewicht
213f
Desoxycorticosteron Addison'sche
Krankheit 261
juxtaglomeruläre Zellen 138
Hochsalzwirkung Verstärkung
der 138f
Wirkung auf Blutdruck 139
Desoxycorticosteron Hypertonie
experimentelle Hydrochloro-
thiazid 187
Desoxycorticosteronacetat Wirkung
auf Körpergewicht Wasser-
retention 332 369
De Toni Fanconi Syndrom 99
Diabetes insipidus 166 179 188 223
Diamox auch Acetazolamid
Gestosen 336
Kombination mit Ammonium-
chlorid 240
— mit Calcium 366
Schwangerschaftsödem 330
Wirkung auf Aldosteron Aus-
scheidung 335
— auf Carboanhydrase 171
— auf Plasmavolumen 333
— Wirkungsweise 49 127f 141
249 289 315 330
Dichlorphenamid Vergleich mit
Mercurhydrin 230
— Wirkung auf Rückresorption 133
— Wirkungsweise 230
Differentialdiagnose (Diuretica)
Linksinsuffizienz und broncho-
pulmonale Erkrankungen 236
230
Digitalis Herzkrankheiten 222 233
Diuretika 339
Diurese bei Cor pulmonale 232
— und Flüssigkeitszufuhr 232
und Nierendurchblutung 1f 10
— und Nierenmarkdurchblutung
9f 14f, 16
osmotische 17 43f 54 136
Diuretica Dauertherapie und Hoch-
salzzufuhr 366f
Diuretica Flüssigkeitsvolumen inter-
stitielles und intravasales 333
und Gebärmutter 327f
Herzinsuffizienz (tabell. Über-
sichten) 231f
Herzkrankheiten 221f
Kombination mit ACTH 269
— mit Plasma Albumin 271
— mit Prednison 289
— Lebererkrankungen 258f
Linksinsuffizienz 218f, 238
Mitochondrien Veränderungen
nach 130f
moderne Pharmakologie 170f
Nebenerscheinung Alkalose
hypochlorämische 198
Elektrolytstörungen 193f
— Mineralstoffwechsel-
Störungen 216
Nebenerscheinungen 191f
(tabell. Übersicht) 193 190f
Nierenerkrankungen 276
— experimentelle 293
Natrium 346
Wirkung bei Hyponatriämie 242
— auf Kaliumhaushalt 193 214
217 242
auf Natrium Ausscheidung
219
auf Natrium Rückresorption
277f
auf Sauerstoffverbrauch der
Niere 169
auf Säure-Basenhaushalt
193f

- Diuretica Wirkung bei Tubuli ge
 schädigten 294
 — Wirkungsmechanismus 227 300f
 Diurika auch Chlorothiazid
 — Nebenerscheinung Coma
 hepaticum 270
 Wirkung auf Carboanhydrase 171
 Donnan Druck ■
 Donnan Gleichgewicht 59 69 80
 89 363
 Dyspnoe Quecksilber Diuretica
 230f
 Ecoid 180 220
 — Wirkung nach Hydrochlorothi-
 azid Behandlung 187
 Eiweiß Rückresorption 96
 Elektrolyt Ausscheidung (Häthl) 84
 Elektrolyt Gehalt Körperflüssigkeit
 349
 — Körpergewebe 81
 — — Hydrochlorothiazid 188
 Flektrölyt und Wasserhaushalts-
 störungen bei Herzinsuffizienz 241
 Enzyme cytochemische Lokalisa-
 tion 123
 — oxydative 123f
 Enzyminhibitoren hydrolytische
 Aktivität Nachweis der 121f
 — Transportvorgänge Hemmung
 von 95 113
 Erythrocyten Kationengehalt der
 82f
 Natrium und Kalium Gehalt
 der 71
 Natrium Konzentration bei
 Hyponatriämie 204 213
 Erythrocyten Elektrolyte bei Acido-
 se 90
 Erythrocyten Konzentrat Wirkung
 auf Nierendurchblutung 16
 Erythrocyten Konzentration in Nie-
 ren gewebe 14
 Erythrocyten Zellmembran (Grenz-
 flächenprobleme) 73
 Esidrex s auch Hydrochlorothiazid
 Ascites bei Lebererkrankungen
 265
 Gestoscedeme Flektrölyt Aus-
 scheidung bei 334f
 Kombination mit Kalium 273
 — mit Prednison 290
 — Lipidnephrose 291
 Esidrex Ödem nephrotisches 200
 — Schwangerschaftstoxikosen 345
 und Wasserlässe forcierte 51
 — Wirkung auf Mitochondrien 130f
 — Wirkungsweise 49 51 127 129
 130 141 175f 275
 Exsikkose salopriva 215
 Extracellulärraum 61f 70f
 facilitated transport 92
 Fanconi Syndrom 140
 Gegenstrommechanismus (Nieren-
 mark) s auch Haarnadel Gegen-
 strom 10 21 23 37 42 50f
 Gegenstrommodell 21f
 Centogen Aldosteron Ausscheidung
 bei 340
 Glomerulonephritis 326
 — Mannitol Diurese bei 55
 Glomerulum Biochemie des 92
 Glomerulumfiltrat und Harnberei-
 tung 36 92
 und Nierendurchblutung 3f 10
 Glucose Lösung hypertensive Hirn-
 ödem 83
 Wirkung auf Erythrocyten
 und Zellen 67f 81
 Glucose 6 Phosphatase bei Glyko-
 genspeicherkrankheit 108
 Glucose Rückresorption Phosphory-
 lierungshypothesen 108
 Glucose Transport (Niere) 17
 Glutaminase I 38 93 103
 — und Ammoniakbildung 130 151
 Veränderungen bei chronischen
 Nierenerkrankungen 136
 Glutaminase Verteilung (Niere) 102
 Glykositoleranz und Kaliummangel
 209
 Goldblatt Experiment 137
 Haarnadel Gegenstrom s auch
 Gegenstrommechanismus
 Harn Flektrölytveränderungen 26f
 pH und Diurese 59
 Harnbereitung enzymatische Vor-
 gänge bei 91f
 und Nierentubuli 143f
 Harnkonzentration Klinik der 39f
 osmotische 43 47
 — Physiologie der 21f
 Harnsäuerung Theoria der 144f

- Harnstoffdiffusion (Niere) 2,
 Harnstoffkonzentration (Niere) 24 36
 Henlesche Schleifen 10 21f 33f
 42 50 56 103f 104 142 230
 Herzinsuffizienz Aldosteron Aus-
 scheidung bei 224 341f
 chronische Pitsen 223
 Elektrolyt und Wasserhaushalts-
 störungen bei 241
 und Kaliumzufuhr 274
 — und Kochsalznahrung 218 344
 Diuretica bei 218
 Ursachen der (Schema) 222
 Herzinsuffizienz Prophylaxe Chloro-
 thiazid Präparate 368
 Herzkrankheiten Diuretica bei 221f
 Hydrazinophthalazine Wirkung auf
 Nierendurchblutung 16
 Hydrochlorothiazid = auch Eudrex
 Bicarbonat Ausscheidung 168
 Cushingsche Krankheit 215
 Dosierung 23, 247 231f 266
 273 334 366f 371
 Gestoscedem 232f
 Gewebeverteilung 181
 Herzinsuffizienz 47
 Herzinsuffizienz Prophylaxe 368
 Hypertonie 167 215 237f 316f
 324
 — experimentelle 180 187
 und Kochsalzdiät 234f 272 319
 368
 Kombination mit Acetazolamid
 366
 mit anderen Antihyperten-
 siva 319
 mit Apresolin 180
 — mit Fecolid 180 270
 — mit Kalium 289 334
 — mit Vasopressin 179
 Lebererkrankung 247 266f 274 370
 Nebenerscheinung Alkalose
 hypochlorämische 198
 epileptiforme Anfälle 273
 Gichtauslösung 215 236
 — Kaliummangel 236
 — Prakoma 274
 Nebenerscheinungen 304 318f
 — Nephrose experimentelle 179
 — nephrotisches Syndrom 290
 — Niereninsuffizienz manifeste 294
 Ödem nephrotisches 289
 Hydrochlorothiazid Vergleich mit
 Acetazolamid 156 336 356
 — — mit Chlorothiazid 159f 162
 169 182 236 248 273 266
 272f, 303
 — mit Quecksilber Diuretica
 182 189 215 237 336
 Wirkung auf Adrenalin Nor-
 adrenalineffekt 187f
 301f
 — auf Blutchemismus 303
 auf Blutzirkulation 180
 — auf eclampsia like syndro-
 me experimentelles 180
 auf Fecolid Effekt 187
 auf Elektrolyt Ausscheidung
 333 341f
 auf Elektrolyt Gehalt im
 Körpergewebe 183
 auf Ethanol Effekt 183
 auf Harnsäurespiegel 215
 — auf Hypertonie Effekt 187
 — auf Kalium Ausscheidung
 162 233f 272
 — auf Mineralhaushalt (Tabelle)
 275
 auf Natrium Rückresorption
 277
 auf Natrium und Wasser-
 retention nach Reserpin
 und Symplicin 179
 auf Tubuli 290
 — auf Wasserintoxikation 180
 Wirkungsdauer 178 190
 Wirkungsweise 153 159f 176f
 229 289 321
 — bei Acidose bzw. Alkalose 186
 — im distalen und proximalen
 Nierentubulus 188
 Hydrochlorothiazid Ausscheidung
 (Harn) 181
 Hydrochlorothiazid Clearance 189
 Hydropenie Nierenleistung bei 42
 Hypo- und Inerzynie hereditäre 99
 Hyperaldosteronismus 234f 261
 341
 Hypertonie Wirkung nach Hydro-
 chlorothiazid Behandlung 187
 Hypertonie und Diuretica 297f
 313f
 — experimentelle und Natrium-
 Stoffwechsel 120

- Hypertonie und Kochsalznahrung 216 24f
- Hyponatriämie 203f 362
- Mangel und Verdünnungsunterscheidungsmerkmale 206 213
- Überwässerungs Koma bei 214
- — Natriumtherapie 214 261
- Hyponatriämie Syndrom nach Diuretica 200f 213f 242
- Hypothenurie 39f 57 283
- Hyvolämie bei Gestosen 328 335 343 346
- Indoxylsubstrate Nachweis der Kinetik der Enzymreaktion 123
- Intermediarstoffwechsel 102
- Intracellularraum 62f 70f
- Inulin Konzentration (Niere) tier exp 26 36
- Ionenaustausch (Niere) Physiologie und Pharmakologie 143f
- Ionenverteilung und Zellwassergehalt 61
- Isothenurie 39f 57 283
- Juxtaglomeruläre Zellen 137f
- Kalium Wirkung auf Harn 150f
- Kalium Bilanz nephrotisches Ödem 85
- Kalium Gehalt cellullärer 69f
- Kalium Mangel alimentärer Wirkung auf Mitochondrien 132
- — Diagnose des 207
- Kalumbicarbonat Vergleich mit Kaliumchlorid Verträglichkeit 272
- Kationenaustauscher Hypertonie 314
- Wirkung auf Natrium/Kalium Quotient 73 79
- Kochsalzentzug bei Ödemkrankheiten 347f
- Krebs Cyclus 92f 104 108f 114f 142
- Kunstharze als Diuretica 289
- Lebereirrhose und Aldosteron 260 341f
- Chlorothiazid 264f 370
- Corticosteroid 273
- Lebereirrhose Hydrochlorothiazid 216 274 370
- Seruminjektionen bei 270
- Lebererkrankungen Diuretica 258f
- Lipidnephrose Calciumthiosulfat 245
- Findex 291
- low salt syndrome 302
- Lungenodem akutes Capillarenblock 226
- nach parenteraler Flüssigkeitszufuhr bei Lebereirrhose 272
- Magnesium und Mitochondrienstruktur 125
- Mangel Hyponatriämie nach Diurese 199
- Mannitol als osmotisches Diureticum 293
- Mannitol Infusion Nebenerscheinung Lungenleiden bei Oligurie 58 230
- Wirkung auf Plasmacoelomität 55
- Meralluril Dyspnoe Orthopnoe 239
- Nebenerscheinung (Lichtauslösung 236
- Mercaptopurin (Thiomerin) 1² 237 240 299
- Mercuhydrin Wirkung auf Mitochondrien 131
- Vergleich mit Dichlorphenamid 230
- Wirkungsweise 127f 230
- Mersolen 172
- Mikrokatheter 32f 38
- Milch Alkali Syndrom osmotische Diurese bei 136
- Mitochondrien und Eiweiß Puckerresorption 96
- strukturelle Veränderungen der 123f 131 137
- Nachblutung (Niere) 345
- Natrium Ausscheidung Korrelation mit Aldosteron Ausscheidung 342
- bei nephrotischem Ödem 85
- renale (nervale Steuerung) 89
- und Wirksamkeit von Diuretica 249f
- Natrium Bestimmung flammenphotometrische 310f

- Sulfonamyl Diuretica 152 170
 Titro Salz spezial 349 359
 Triamcinolon nephrotisches Syndrom 288
 Tubuli contorti Markierung der 103 108
 Tubulusepithelzellen explantierte s Phenolrot Transport
 Urins Harn
 Van t Hoff'sches Gesetz 66
 Vas afferens Granulierung der juxtaglomerularen Zellen 137
 Vasokonstriktion und Schock 14
 Vasopressin 29, 37 57 179
 Verdünnungshyponatriämie 204 212f
 Volhard'sche Wasserbelastung 54 60, 80
 Volumenrezeptoren Gauer'sche 86f
 Volumenregulation der intravasculen Flüssigkeit 71f
 Xanthin Diuretica 229
 Zellmodell (Erythrocyt) 69f, 73f, 81 83
 Zellwasser-gehalt und Ionenverteilung 61

